

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1908

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 13 Février 1908, à 1 heure

PAR

MARCEL NATHAN

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

LA CELLULE DE KUPFFER

(CELLULE ENDOTHÉLIALE DES CAPILLAIRES VEINEUX DU FOIE)

SES RÉACTIONS EXPÉRIMENTALES ET PATHOLOGIQUES

Président : M. DIEULAFOY, professeur.

*Juges : MM. { HUTINEL, professeur.
RÉNON, agrégé.
NOBÉCOURT, agrégé.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

FÉLIX ALCAN, ÉDITEUR

108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 108

1908



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555820_0052

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1908

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 13 Février 1908, à 1 heure

PAR

MARCEL NATHAN

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

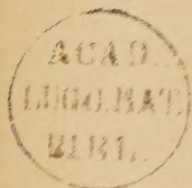
LA CELLULE DE KUPFFER

(CELLULE ENDOTHÉLIALE DES CAPILLAIRES VEINEUX DU FOIE)

SES RÉACTIONS EXPÉRIMENTALES ET PATHOLOGIQUES

Président : M. DIEULAFOY, professeur.

*Juges : MM. { HUTINEL, professeur.
RÉNON, agrégé.
NOBÉCOURT, agrégé.*



Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

FÉLIX ALCAN, ÉDITEUR

108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 108

1908

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen M. LANDOUZY.
Professeurs MM.

Anatomie.....	NICOLAS.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	{ DÉJERINE.
	{ BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....	MARIE.
Histologie.....	PRENANT.
Opérations et appareils.....	QUÉNU.
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET.
Thérapeutique.....	GILBERT.
Hygiène.....	CHANTEMESSE.
Médecine légale.....	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BALLET.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
	{ HAYEM.
Clinique médicale.....	{ DIEULAFOY.
	{ DEBOVE.
	{ LANDOUZY.
	{ HUTINEL.
Maladies des enfants.....	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.....	{ LE DENTU.
	{ SEGOND.
	{ BERGER.
	{ RECLUS.
Clinique ophtalmologique.....	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements.....	{ PINARD.
	{ BAR.
Clinique gynécologique.....	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.....	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	DEMELIN.	LENORMANT.	OMBREDANNE.
BALTHAZARD.	DESGREZ.	LEPAGE.	POTOCKI.
BRANCA.	DUVAL.	LOEHER.	PROUST.
BEZANÇON (Fernand).	GOSSET.	MACAIGNE.	RENON.
BRINDEAU.	GOUGET.	MAILLARD.	RICHAUD.
BROCA (André).	JEANSELME.	MARION.	RIEFFEL.
BRUMPT.	JOUSSET.	MÉRY.	SICARD.
CARNOT.	LABBÉ.	MORESTIN.	TESSIER.
CASTAIGNE.	LANGLOIS.	MULON.	VAQUEZ.
CLAUDE.	LECENE.	NICLOUX.	ZIMMERN.
CUNEO.	LEGRY.	NOBÉCOURT.	

Chef des travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DIEULAFOY

A MES MAITRES D'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR SOUQUES (1904-1905)

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUPRÉ (1904-1905)

MONSIEUR LE DOCTEUR LION (1905-1906)

MONSIEUR LE PROFESSEUR DIEULAFOY (1906-1907)

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NETTER (1907-1908)

MONSIEUR LE PROFESSEUR GAUCHER (1907-1908)

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR HUTINEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS LEGRY, TUFFIER,
REYNIER, RÉNON, MACAIGNE, CASTAIGNE,
NOBÉCOURT, OMBRÉDANNE

MESSIEURS LES DOCTEURS OULMONT, SERGENT, CAUSSADE,
HIRTZ, APERT, BELIN, PAPILLON, RAMOND,
ROBINEAU, VEAU, LEREBoullet, SÉGLAS



A MON MAITRE ET AMI

LE DOCTEUR AUGUSTE PETTIT

Qui m'a inspiré ce travail.

LA CELLULE DE KUPFFER

(CELLULE ENDOTHÉLIALE DES CAPILLAIRES VEINEUX DU FOIE)

SES RÉACTIONS EXPÉRIMENTALES ET PATHOLOGIQUES

PREMIÈRE PARTIE

LA CELLULE DE KUPFFER A L'ÉTAT NORMAL

SOMMAIRE

- I. *Définition. — Technique générale.*
- II. *Anatomie comparée.*
- III. *Embryologie.*
- IV. *Morphologie de la cellule de Kupffer; — 1. Nombre et proportion; — 2. Forme et dimensions; — 3. Structure intime. — A. Corps protoplasmique; — B. Noyau. — 4. Rapports. — A. Avec l'endothélium; — B. Avec le tissu conjonctif intralobulaire. — 1^{re} théorie : Les cellules de Kupffer sont séparées du parenchyme par une gaine lymphatique; — 2^e théorie : Les cellules de Kupffer sont séparées de cellules hépatiques par les « Gitterfasern »; 3^e théorie : les cellules de Kupffer sont au contact direct des travées hépatiques.*
- V. *Physiologie. — 1. Fonction macrophagique; — 2. Fonction bactériopexique; — 3. Fonction granulopexique. — A. Granulations graisseuses; — B. Granulations diverses.*

I

DÉFINITION. — TECHNIQUE GÉNÉRALE

On donne le nom de cellule de Kupffer à la cellule endothéliale des capillaires veineux du foie. Cet élément, lorsqu'il est complètement développé, est facile à reconnaître aux caractères suivants :

1° Contact avec la travée hépatique qui limite la paroi du capillaire.

2° Forme allongée suivant le grand axe du vaisseau.

3° Protoplasma acidophile chargé d'enclaves.

4° Noyau ovalaire unique, rarement double.

Mais il est rare à l'état normal de trouver ces formes cellulaires qui correspondent à l'activité fonctionnelle de l'élément. Le plus souvent, l'endothélium est réduit à une lame protoplasmique très mince, qui, sur les coupes un peu épaisses, se confond avec le contour de la cellule parenchymateuse. De loin en loin, un noyau ovalaire se détache sur la lumière du vaisseau, entouré d'un corps cellulaire souvent peu apparent.

Aussi n'est-il pas étonnant que la cellule de Kupffer soit restée si longtemps ignorée, et que le physiologiste l'ait connue avant l'anatomiste.

Ponfick (1869) après avoir injecté du cinabre et du bleu d'outremer dans les veines périphériques du Lapin, retrouve ces substances dans le foie : ces substances imprègnent électivement certaines cellules « différentes des cellules parenchymateuses, et caractérisées par leur noyau unique, leur voisinage des vaisseaux et leur forme allongée : sur des dissociations leur aspect se différencie plus nettement de celui des cellules hépatiques ». Ponfick les rapproche des éléments de soutien du ganglion lymphatique. La même année, Hoffmann et Langerhans retrouvèrent ces mêmes cellules dans les mêmes conditions et les assimilèrent à de petites cellules (*Kleine Zellen*) que l'un d'eux (Hoffmann) avait vues par hasard avec Recklinghausen deux ans auparavant.

Le premier mémoire consacré spécialement à cette cellule, est celui de Kupffer (1876). L'auteur indique une technique spécialement destinée à mettre en évidence cet élément, qu'il ne considère pas encore comme une cellule endothéliale, mais comme une cellule périvasculaire.

Nous reviendrons ultérieurement sur les discussions relatives à la valeur physiologique de la cellule de Kupffer. Nous nous bornerons dans ce chapitre, à rappeler les méthodes employées pour la colorer ou l'imprégner.

I. — 1^{re} méthode de Kupffer (1876).

Les coupes sont faites au double couteau.

1^o Lavage dans une solution de chlorure de sodium à 0,6 p. 100.

2^o Imprégnation dans une solution composée de :

Chlorure d'or.....	1 partie.
Acide chlorhydrique.....	1 partie.
Eau distillée.....	10 000 parties.

Cette imprégnation doit se faire dans l'obscurité; les coupes doivent rester dans ce mélange jusqu'à ce qu'elles aient pris une teinte rouge violacée. Cette technique colore électivement en noir la cellule de Kupffer et le tissu conjonctif : elle donne comme la silhouette des éléments, tandis que le reste de la préparation est teinté en rouge. Mais cette méthode a le grave inconvénient de colorer également en noir les masses adipeuses, de sorte qu'elle n'est pas applicable à un foie imprégné de graisse.

II. — Méthode de Rothe (1882).

Cette méthode n'est qu'une modification de la méthode de Kupffer. Le chlorure d'or et l'acide chlorhydrique ne sont mélangés qu'au dernier moment. Les coupes après un séjour de 12 à 14 heures dans le bain de chlorure d'or sont portées dans de l'acide formique à 0,10 ou 0,20 p. 100. Cette modification permet d'obtenir des images plus nettes.

III. — Méthode de Berckley (1893).

En se servant de la méthode de Golgi, Berckley a pu mettre en évidence la cellule de Kupffer.

IV. — 2^e méthode de Kupffer (1899).

Kupffer modifie sa première technique en substituant à l'acide chlorhydrique une solution d'acide formique à 0,40 p. 100. La coloration dure de 38 à 46 heures, montage à l'alcool et au baume, éviter la glycérine.

V. — Méthode de Browicz (1899).

Durcissement à la formaline à 2 p. 100.

Coupes à congélation. Coloration à l'hématéine-éosine ou à l'hématéine Van Gieson.

VI. — Méthode de Cohn (1904).

Cette méthode n'est applicable que sur le Lapin et sur l'animal vivant. Cohn injecte dans la veine marginale de l'oreille cinq centimètres

cupes d'une solution de collargol au cinquième : il remarque ainsi que déjà cinq minutes après l'injection, les cellules de Kupffer ont fixé le collargol. Cette technique, telle que la pratique Cohn, expose à des précipités : nous l'avons modifiée en diminuant la quantité et le titre de la solution employée en laissant plus de temps entre l'injection et la mise à mort de l'animal. Ces points seront étudiés plus en détail dans la partie expérimentale de l'ouvrage.

Les méthodes d'imprégnation (Kupffer et Rothe) sont d'une pratique difficile dans l'étude zoologique et embryologique de l'endothélium : elles s'accommodent mal de l'inclusion à la paraffine : elles risquent d'altérer la structure de l'organe, elles exposent à des erreurs en colorant la graisse de la même façon que la cellule de Kupffer, erreur fort dangereuse pour le foie de certains Poissons. La méthode de Cohn n'est applicable qu'à l'animal vivant et ne convient qu'à certains animaux : nous n'avons pu obtenir chez le Lapin l'imprégnation du foie du fœtus, par des injections de collargol faites à la mère.

Les techniques habituelles de fixation et de coloration suffisent à cette étude, pourvu que les coupes soient suffisamment fines (5 à 10) : la recherche des cellules de Kupffer est souvent difficile, et nécessite l'emploi des forts grossissements.

Dans ces conditions, l'alcool à 70, les liquides de Bouin, de Zenker ont pu être indifféremment employés comme fixateurs, l'hématéine-éosine, le bleu polychrome, l'hématoxyline de Heidenhain vert lumière, le Giemsa comme colorants. Toutes les inclusions sont faites à la paraffine à 48°. Méthode rapide (25 minutes).

II

ANATOMIE COMPARÉE

La cellule de Kupffer est un élément qui semble constant dans le foie des Vertébrés, il a pu être retrouvé dans les types des différentes classes de cet embranchement : l'homologation entre le foie des vertébrés, et l'hépatopancréas des Invertébrés supérieurs est encore trop incertaine pour justifier l'étude comparée de leur endothélium vasculaire.

POISSONS.

Parmi les poissons, nos recherches ont porté sur l'Ammocète larve de *Petromyzon marinus* L., l'Esturgeon, la Torpille, la Truite et la Tanche.

L'Ammocète possède un foie tubulé des plus nets : les tubes glandulaires, qui sont, pour la plupart, parfaitement individualisés, présentent une lumière centrale parfaitement reconnaissable : quelques-uns de ces tubes sont anastomosés.

Les capillaires qu'ils ménagent entre eux renferment par places des cellules de Kupffer absolument incontestables, allongées contre la paroi des travées.

Le foie de l'Esturgeon (*Acipenser Sturio* L.) est plus irrégulier dans sa disposition. Par places les cellules sont réunies par groupe de trois à cinq, sans qu'il soit possible de distinguer entre elles la lumière d'un tube.

Sur d'autres points, les cellules se groupent en cordons inégaux plus ou moins richement anastomosés. Ces divers groupements sont noyés au milieu de vastes lacunes vasculaires, contenant en grand nombre, les éléments du sang.

De loin en loin, un examen attentif permet de distinguer, au contact des cellules parenchymateuses, de petits éléments allongés suivant l'axe du capillaire, ils sont réduits à un noyau en forme de bâtonnet, fortement basophile, opaque, prolongé à ses deux extrémités par une petite masse protoplasmique très peu apparente, et qui se différencie difficilement de la cellule hépatique adjacente.

Sur d'autres éléments le corps protoplasmique devient plus abondant et plus nettement acidophile, enfin quelques éléments plus gros renferment des enclaves et réalisent ainsi le type parfait de la cellule de Kupffer.

Quelques éléments même apparaissent comme décollés de la paroi de ces lacunes à laquelle ils n'adhèrent plus que par leurs pôles. Cet aspect semble dû en général, à un artifice de préparation. Sur quelques points il existe de véritables capillaires, pourvus d'un endothélium continu, coupé par intervalles par la saillie d'une cellule de Kupffer.

Le foie de la Torpille (*Torpedo Narcho* Arist.) se rapproche davantage du foie lobulé des Téléostéens et des Vertébrés supérieurs : les espaces vasculaires plus réguliers renferment des cellules de Kupffer, absolument typiques et en nombre assez considérable.

Le foie des Téléostéens (Truite, Carpe, Tanche) est un foie lobulé contenant en abondance des cellules de Kupffer. La Tanche (*Tinca vulgaris* Cuvier) dont le foie est représenté sur les figures ci-jointes, possède un revêtement endothélial continu facilement

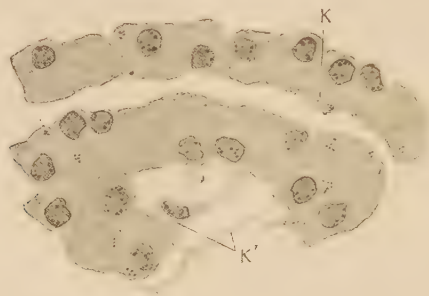


Fig. 1. — Foie de Tanche (*Tinca Vulgaris*). — K, cellule de Kupffer. K', cellule de Kupffer rameuse anastomosée avec des cellules voisines.

visible, qui se détache, en certains points, de la travée hépatique : cet endothélium se renfle par places en une cellule de Kupffer parfaitement typique. L'endothélium vasculaire du foie a été encore étudié et figuré par Shore et Jones chez la Murène et chez le Scyllium.

BATRACIENS.

Le foie des Batraciens présente de grandes variétés morphologiques suivant les ordres.

Nos recherches ont porté sur le *Proteus Anguineus* Laur, l'Axolotl (*Amblystoma mexicanum* Cope), la Salamandre (*Salamandra maculosa* Laur), le Triton (*Triton Cristatus* Laur) et la Grenouille (*Rana esculenta* L.).

Le foie du Protée est constitué par les cordons de Rémak très richement anastomosés : pendant les cellules qui les constituent délimitent encore par places des tubes et des tubuli facilement

reconnaissables. Les espaces vasculaires ainsi délimités renferment des cellules de Kupffer parfaitement développées et en grande abondance. Il en est de même pour l'Axolotl où les cellules de Kupffer se montrent encore très nettement, mais en nombre moins considérable.

Le foie de la Salamandre (*Salamandra Maculosa* Laur) se rapproche davantage du foie lobulé : les tubuli sont moins facilement reconnaissables que dans les espèces précédentes, les espaces

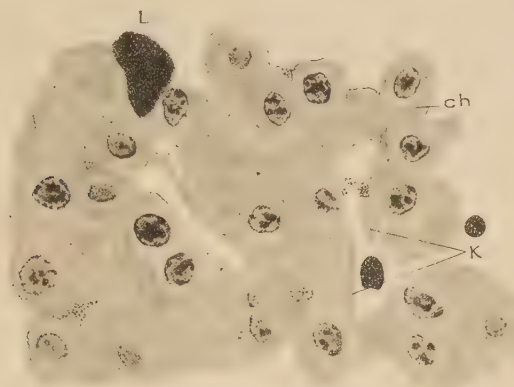


Fig. 2. — Foie de Salamandre (*Salamandra maculosa*). — CH, Cellule hépatique. L, Leucocyte granuleux. K, Cellule de Kupffer.

vasculaires ainsi délimités sont encore riches en cellules de Kupffer.

Le foie du Triton (*Triton Cristatus* Laur) rappelle de très près le foie précédent, et les cellules de Kupffer y sont moins nombreuses.

La Grenouille (*Rana Esculenta* L.) type de l'ordre des Anoures, possède un foie presque typiquement lobulé ; il est facile, au moyen d'une injection de poudre colorante dans les sacs lymphatiques, de mettre en évidence des cellules de Kupffer chargées des granulations colorées.

REPTILES.

Les trois types étudiés ont été la Tortue (*Thalassochelys Caretta* L.) la Vipère (*Vipera aspis* Merr.).

Le foie de la Tortue (*Thalassochelys Caretta* L.) est un type de

foie tubulé, ces tubes sont limités par quatre ou cinq cellules

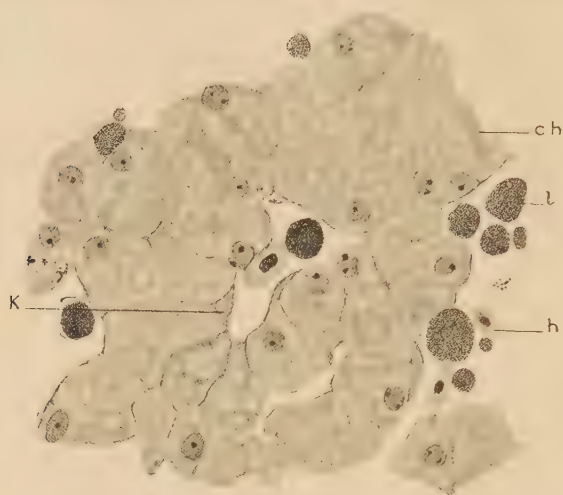


Fig. 3. — Foie de Tortue (*Thalassochelys Caretta*). — CH, Cellules hépatiques. H, Hématie. L, Leucocyte granuleux. K, Cellule de Kupffer.

polyédriques dont les granulations cytoplasmiques regardent franchement la lumière du tube, toujours très facilement appréciable ;

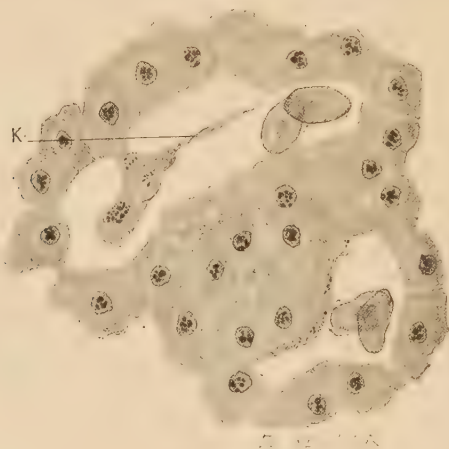


Fig. 4. — Foie de Vipère (*Vipera Aspis*). — K, Cellule de Kupffer.

les anastomoses intertubulaires y sont très rares. La lumière des capillaires vasculaires renferme des cellules de Kupffer, assez rares, il est vrai, mais parfaitement développées.

Le foie de l'*Alligator Lucius* (Cuvier) a fait l'objet d'une étude approfondie de A. Pettit : il est formé par des cordons cellulaires n'affectant pas en général d'ordonnement net... « Toutefois à proximité des veines efférentes, on constate une disposition radiée des travées hépatiques. » Il existe en outre, comme l'a montré Pettit, de rares cellules de Kupffer assez mal développées.

Le foie de la Vipère (*Vipera aspis* Merr) offre des dispositions plus régulières dans l'anastomose de ses cordons de telle sorte que, par place, il rappelle l'ordonnement d'un foie lobulé : par ailleurs les cellules forment des groupes circulaires de cinq ou six éléments, comme dans un foie tubulé, mais il est impossible d'y reconnaître la lumière d'un tube ou même l'ordination des granulations protoplasmiques autour d'une lumière virtuelle.

Les capillaires vasculaires sont très étroits, très irréguliers, bourrés de gros globules ovalaires, de leucocytes fortement granuleux qui masquent par places la paroi du vaisseau. Cependant à un examen attentif, l'endothélium fortement acidophile se détache nettement et des décollements partiels prouvent qu'il ne s'agit pas là d'un artifice de préparation.

Les cellules de Kupffer y sont assez nombreuses et d'ordinaire bien développées.

OISEAUX ET MAMMIFÈRES.

Les cellules de Kupffer ont été déjà décrites et figurées dans le foie des Oiseaux et des Mammifères. Rothe les a retrouvées dans le foie du Moineau, Naunyn et Minkowsky chez le Canard et l'Oie. Nous avons pu contrôler leur existence chez le Serin, le Pigeon, le Capucin, la Fauvette de Chine. Les cellules de Kupffer sont, du reste, très peu développées en général, surtout dans ces deux dernières espèces.

Parmi les Mammifères, les cellules de Kupffer ont été étudiées et signalées par ces même auteurs, par Heinz, par Cohn, chez le Chien, le Chat, le Lapin, le Cobaye, le Cheval, le Rat et la Souris. Nous avons pu ajouter à cette liste le Dauphin (*Delphinus delphis* L.). Chez le Rat (*Mus musculus* L.) elle acquiert même à l'état normal un développement très marqué, elle est facilement visible

par les techniques habituelles, chez les autres Mammifères, elle est beaucoup plus discrète : souvent beaucoup moins développée



Fig. 5. — Foie de Fauvette de Chine. — K, Cellule de Kupffer.

et ne peut être trouvée que par un examen attentif. Chez le Lapin, (*Lepus amicus*) elles apparaissent nettement quoique peu déve-

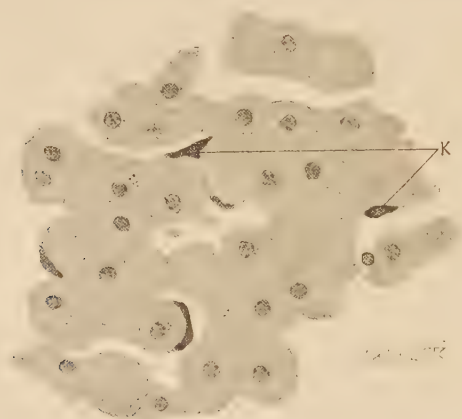


Fig. 6. — Foie de Dauphin (*Delphinus Delpis*). — K, Cellule de Kupffer.

loppées et en petit nombre à la suite d'une injection d'un centimètre cube de collargol au centième dans la veine marginale de l'oreille.

III

EMBRYOLOGIE

Le foie résulte de l'intrication d'une ébauche endodermique, avec une ébauche conjonctivo-vasculaire d'origine mésodermique. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point, à l'exception de Géraudel, pour qui, les voies biliaires inférieures au détroit de Héring, sont seules endodermiques, à l'exclusion du parenchyme

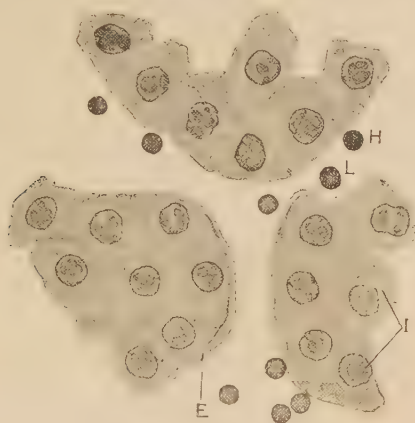


Fig. 7. — *Embryon humain de 28 mm.* — I, *Lot de cellules hépatiques.* E, *Endothélium.* H, *Hématie.*

hépatique proprement dit qui serait d'origine mésodermique. D'après l'opinion classique, les deux ébauches, vasculaire et épithéliale, bourgeonnent de concert et intriquent intimement leurs ramifications respectives. Cette théorie est combattue par Sedwigt Minot, et, à sa suite, par Géraudel : pour ces auteurs, l'ébauche vasculaire est constituée par un gros vaisseau dépourvu de revêtement mésenchymateux périphérique (sinusoïd). Seule l'ébauche épithéliale (mésodermique pour Géraudel) qui entoure le sinusoïd prolifère et arrive ainsi, par pincements successifs, à gaufrer puis à morceler le sinusoïd primitif en une série de sinusoïds secondaires.

Quelle que soit l'opinion admise, le foie chez l'embryon humain, de 28 mm. (6^e à 8^e semaine) ressemble à celui des Vertébrés infé-

ricurs (remarque déjà faite par Van der Stricht) et surtout à celui des Poissons (Esturgeon).

Il est constitué par des ilots parenchymateux, de travées encore peu ramifiées et anastomosées, séparées par des lacunes remplies de sang.

L'endothélium est encore assez peu apparent; il forme un syncytium qui dessine comme d'un trait de force le pourtour des ilots et qui semblerait même un artifice de préparation, s'il n'était

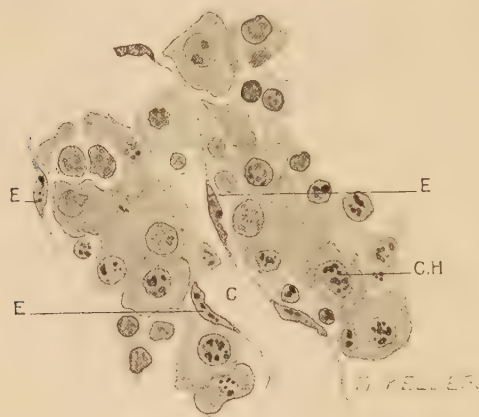


Fig. 8. — Embryon de 31 mm. — CH, Cellules hépatiques. E, Endothélium vasculaire divisé en cellules (cellules de Kupffer).

interrompu de loin en loin, par la saillie d'un noyau ovalaire entouré parfois d'une mince élvure protoplasmique. Certaines lacunes sont tellement bourrées de sang, que l'endothélium cesse d'être perceptible.

A ce degré d'évolution, le foie embryonnaire répond au premier stade de Van der Stricht; les capillaires intertrabéculaires existent seuls, il n'y a pas encore de capillaires intratrabéculaires.

Embryon de 32 mm. (début du 2^e mois). — Le foie de l'embryon de 32 mm. possède des travées hépatiques, beaucoup plus richement anastomosées : les vaisseaux sont plus étroits, mieux limités, et perdent leur aspect lacunaire.

L'endothélium est parfaitement distinct, avec des cellules bien développées; quelques-unes contiennent à leur intérieur, une ou plusieurs hématies facilement reconnaissable au centre d'une vacuole.

En bien des points l'abondance des hématies rend encore diffi-



Fig. 9. — *Même embryon.* — Formation d'un capillaire de multiplication. CH, Cellules hépatiques. H, Hématie. K, Cellules de Kupffer s'anastomosant en réseau.

cile l'étude de l'endothélium, mais par places, dans une cavité vasculaire, les cellules endothéliales prolifèrent et s'anastomosent

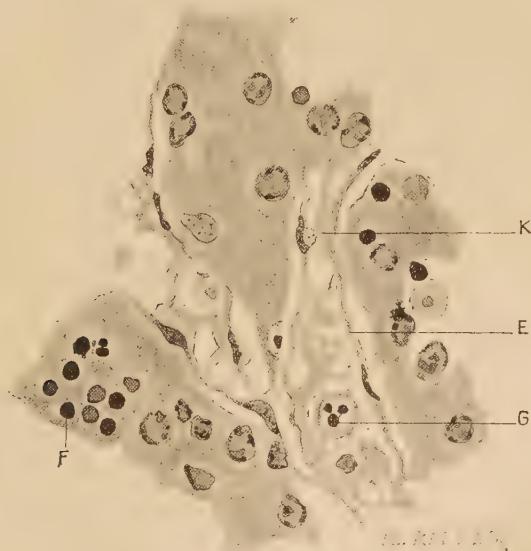


Fig. 10. — *Même embryon.* — E, Lame endothéliale. K, Cellule de Kupffer. G, Hématie nucléée à noyau bourgeonnant. F, Ilot globulo-formateur coupé perpendiculairement au réticulum.

d'une paroi à l'autre pour constituer un réseau; la forme des

noyaux cellulaires, les enclaves de quelques-uns de ces éléments permettent de les rattacher à l'endothélium.

Embryon de 40 mm. — L'embryon de 40 mm. montre encore mieux la division des capillaires en capillaires de circulation et capillaires de multiplication. La morphologie des premiers ne présente rien de particulier; les seconds sont représentés en bien des points par des amas de globules tassés entre l'endothélium

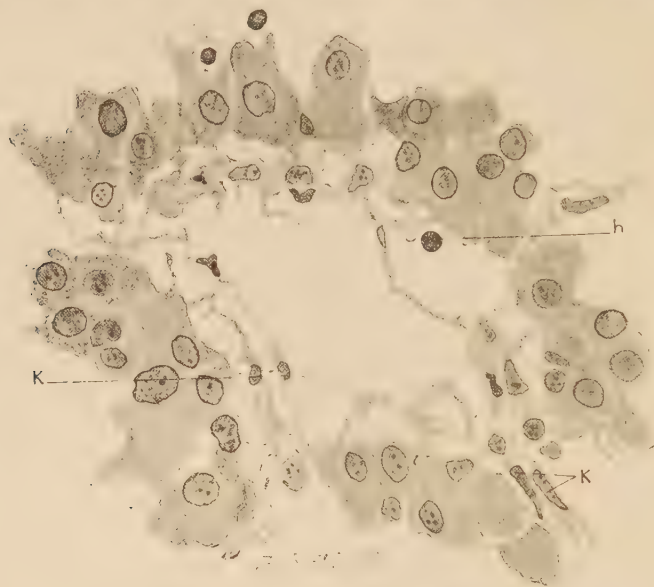


Fig. 11. — Embryon 40 mm. — K, Cellule de Kupffer formant un réticulum, dont les hématies ont disparu. H, Hématie.

des capillaires et le parenchyme hépatique : la morphologie de ces globules a été complètement étudiée par Kostanecki, Van der Stricht et Nattan Larrier, nous n'avons pas à y revenir. En certains espaces, les éléments figurés sont tellement serrés qu'ils rendent impossible la recherche de tout stroma, mais lorsqu'ils sont plus clairsemés, la charpente devient plus nettement perceptible, et se montre sous l'aspect d'un réseau fibrillaire délicat, parsemé de noyaux ovalaires qui occupent les points nodaux. Ailleurs ce réseau est plus épais, aplati en ruban; il prend l'apparence d'un réticulum formé de cellules anastomosées avec les noyaux ovalaires toujours très nets, enfin dans des points à peu près vidés de leur contenu,

les cellules qui composent cette trame ont un caractère endothélial beaucoup plus marqué : quelques-unes même contiennent des enclaves, contrairement aux constatations de Kostanecki. Il est très facile de relier ce réticulum aux proliférations endothéliales que nous avons signalée chez l'embryon précédent. L'on peut donc résumer cette évolution de la façon suivante. Le capillaire sanguin pousse une pointe d'accroissement dans laquelle les cellules endothéliales s'anastomosent pour former un réticulum dans lequel s'effectuera la multiplication des globules. Ces faits s'accordent avec la concentration de Kostanecki.

Kostanecki avait déjà signalé la différence entre les vaisseaux de circulation et les vaisseaux de multiplication des éléments du sang.

« Pour former les premiers, la cellule endothéliale d'une capillaire se divise par mitoses successives : elle constitue un prolongement protoplasmique qui s'insinue dans le parenchyme hépatique. Les capillaires où le sang se forme sont dus à des prolongements que les précédents ont poussé au contact des travées hépatiques. Leur paroi est formée par une mince lame de protoplasma avec de rares noyaux. Leur trajet est sinueux, ils se terminent en cæcum ; il faut avoir suivi leur développement pour voir qu'il s'agit de productions intra-capillaires et non pas extra-capillaires. »

Chez l'embryon de 60 mm. les globules fixes sont moins nombreux, et permettent une étude plus approfondie du réticulum ; quelques lacunes, quoique complètement vides de sang, montrent un réseau où les cellules endothéliales sont facilement reconnaissables, et où quelques-unes même sont chargées d'enclaves (hématies nucléées) ; en d'autres points le corps protoplasmique filiforme pourrait en imposer pour des fibrilles conjonctives sans la présence de noyaux ovalaires. Enfin, comme intermédiaire entre ces deux types, existent des réseaux plus épais constitués par l'anastomose d'éléments rubanés de faible épaisseur. Cette dernière disposition existe à l'état adulte dans le foie de la tanche. En somme, peu de différence avec l'embryon précédent.

Embryon de 85 mm. — L'aspect de la coupe est à peu près identique.

Embryon de 110 mm. (3 mois). — L'organe hématopoïétique

est encore parfaitement développé, la structure rappelle de très près celui des stades précédents.

Fœtus de 160 mm. (4 mois). — Les globules de moins en moins nombreux laissent voir plus nettement encore le réticulum, il est toujours formé par places d'éléments filamenteux, mais en bien des points, les cellules endothéliales et les figures de macrophagie sont beaucoup plus nombreuses. Ailleurs, le réticulum a complètement



Fig. 12. — Fœtus 5 mois et demi. 28 mm. Ilot globulo-formateur; les cellules du réticulum tendent à reprendre leur indépendance; plusieurs d'entre elles présentent des figures de macrophagie. — CB, Cellules hépatiques. H, Hématies. K, cellules de Kupffer, dont plusieurs sont chargées d'enclaves.

disparu, transformant le capillaire de multiplication en capillaire de circulation totalement perméable. Les gros vaisseaux sont entourés d'un tissu conjonctif.

Fœtus de 300 mm. (5 mois 1/2). — L'appareil de multiplication globulaire s'est considérablement réduit, et c'est à peine s'il subsiste quelques espaces folliculaires typiques. Les espaces vides se rencontrent en assez grand nombre, avec de très nombreuses figures de macrophagie endothéliale. Les capillaires de multiplication sont presque tous devenus des capillaires de circulation.

Par places, leurs vestiges sont représentés par les « chambres d'incubation » de Saxher. On désigne ainsi des espaces compris

entre l'endothélium et la travée hépatique et remplis de globules sanguins : certains de ces espaces présentent encore une ébauche de réticulum visible au très fort grossissement. Mais le plus souvent les globules semblent libres dans la cavité, la cellule endothéliale qui recouvre la chambre d'incubation présente souvent dans l'intérieur d'une vacuole un ou plusieurs éléments facilement reconnais-

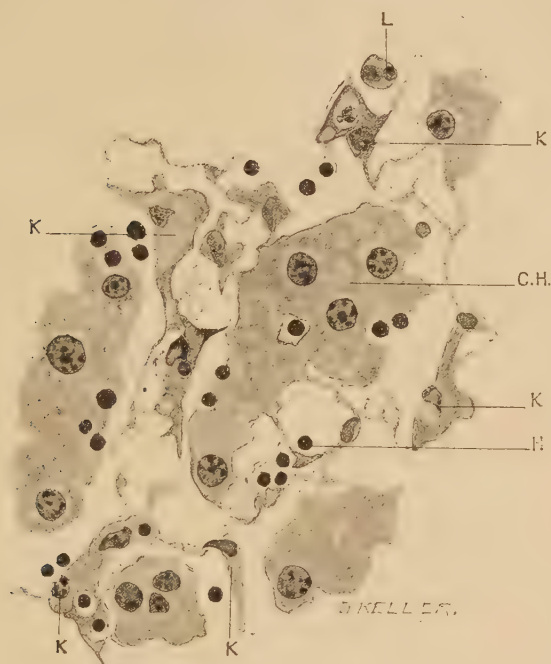


Fig. 13. — Même fœtus. — K, Cellule de Kupffer. H, Hématies. CH, Cellules hépatiques. L, Leucocyte. Le réticulum est formé presque uniquement de grandes cellules macrophagiques.

sables; elle arrive même à tomber dans la lumière du capillaire. Les figures de macrophagie sont de plus en plus nombreuses et certaines cellules de Kupffer contiennent jusqu'à 4 et 5 globules, malgré leur déformation, leur nature endothéliale est encore reconnaissable à la forme ovale du noyau.

Fœtus de 7 mois et demi. 420 mm. — L'appareil hématopoiétique est considérablement réduit, il ne subsiste plus qu'en très peu de points, à l'état tout à fait rudimentaire, constitué uniquement par de rares chambres d'incubation; la glande hépatique présente dans

son ensemble l'ordination et l'aspect du foie adulte, l'endothélium très bien développé, présente encore de nombreuses figures de phagocytose.

On peut donc résumer cette évolution de la façon suivante : pour former les capillaires hématopoiétiques du foie, les capillaires de circulation envoient dans le parenchyme hépatique des bourgeons composés de cellules endothéliales anastomosées en un réseau syncytiale. C'est dans ce stroma que se multiplient les globules ; nous n'insisterons pas ici sur les rapports génétiques qui relient

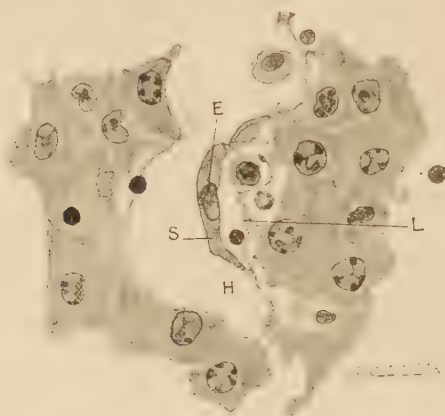


Fig. 14. — Même fœtus. Chambre d'incubation. — C, Cellule endothéliale, séparant la chambre d'incubation du capillaire de circulation. H, Hématie. R, Réticulum cloisonnant la chambre d'incubation qui contient des hématies et des myélocytes.

les globules aux éléments de soutien, nous renverrons pour ce point aux travaux de Dominici.

Lorsque cet appareil entre en régression, les cellules qui composent le stroma reprennent peu à peu leur indépendance, se délimitent plus nettement ; les figures de macrophagie deviennent plus nombreuses et des cellules chargées d'enclaves tombent dans la lumière du capillaire, ouvrant ainsi à la circulation une lacune primitivement destinée à l'hématopoïèse. Les chambres d'incubation de Saxher représentent un état intermédiaire à ces deux derniers stades. L'appareil hématopoiétique du foie suit donc, dans son développement, les lois générales des organes réticulés. La différenciation de la plasmode mésenchymateuse en cellules sanguines et cellules de soutien n'a pu être suivie ; dans nos coupes,

étant donné l'âge des embryons dont nous disposons, le plus jeune avait un endothélium déjà reconnaissable; cependant il semble bien prouvé d'après les travaux de Dominici que ces deux types cellulaires représentent deux évolutions différentes d'une même cellule primitive, la cellule mésenchymateuse.

Ceci posé, l'évolution ultérieure de l'endothélium hépatique est celle du stroma de tout appareil réticulé; un autre fait intéressant réside dans son caractère transitoire, et dans sa régression par individualisation progressive de ses éléments constitutifs.

IV

MORPHOLOGIE DE LA CELLULE DE KUPFFER

L'état rudimentaire de la cellule de Kupffer, normale, son polymorphisme pathologique, rendent très difficile la description générale; l'étude d'ensemble, forcément schématique, sera complétée et précisée par les données de la physiologie et de l'anatomie pathologique.

1. NOMBRE ET PROPORTION.

Le nombre des cellules de Kupffer, calculé proportionnellement à celui des cellules hépatiques est variable suivant les espèces considérées. Le Lapin a servi de type à cette étude numérique de la cellule de Kupffer.

La proportion calculée sur un grand nombre de champs, a été d'environ une cellule de Kupffer pour 13,6 éléments. Dans cette proportion comptaient même les éléments rudimentaires, qui en constituaient la majeure partie.

2. CONFIGURATION EXTÉRIEURE ET DIMENSIONS.

La forme de la cellule typique est celle d'un faisceau allongé suivant le grand axe ou vaisseau, la longueur étant de 4 à 5 fois supérieure à la hauteur; la hauteur maxima de la cellule est représentée par sa portion nucléaire. En moyenne, les cellules typiques ont une longueur de 14 à 16 μ sur une hauteur de 3 à 4. Mais ces

chiffres sont sujets aux plus grandes variations, car, à côté de ces formes allongées existent des formes plus tassées, ellipsoïdes, triangulaires, parfois même arrondies.

3. STRUCTURE.

A. — Corps protoplasmique.

Le corps protoplasmique est, en général, mal différencié à l'état de repos, il se confond avec la lame endothéliale qui délimite le capillaire. A l'état d'activité, il se charge d'enclaves, ce qui rend difficile l'étude de sa structure intime; avec les fixateurs les



Fig. 15. — K₁, Cellule de Kupffer, adhérente à la travée. K₂, Cellule de Kupffer détachée de la travée. N, Son noyau. L, Enclaves.

plus variés, il est impossible de mettre en évidence un spongioplasma; le protoplasme apparaît comme une masse granuleuse, très fortement acidophile.

Les enclaves, très fréquentes à l'intérieur des grosses cellules sont constituées par des fragments d'hématies plus ou moins déformés, des leucocytes, encore facilement reconnaissables; toutes ces inclusions sont entourées de larges vacuoles; souvent une même cellule endothéliale, surtout à l'état pathologique, en renferme trois, quatre et même plus, et ces vacuoles, en se juxtaposant, donnent à l'élément l'aspect de frai de Grenouille. Quelquefois, il existe au sein du corps cellulaire une vacuole vide d'enclaves; il est difficile de savoir s'il s'agit d'une vacuole réelle ou si cette apparence est due à ce que le plan de la coupe passe au-dessus ou au-dessous d'une inclusion cellulaire.

La cellule de Kupffer affecte des prolongements qui contribuent à lui donner les aspects les plus divers, qui vont jusqu'à une forme étoilée, voisine de la cellule nerveuse (la confusion, du reste, a été faite) d'où le nom de Sternzelle (cellule en étoile) donné par Kupffer dans son premier mémoire. Cet auteur avait attribué à des artifices de préparation, les prolongements que les cellules endothéliales poussaient entre les cellules hépatiques; nous les avons retrouvés dans bien des cas, mais surtout dans des foies pathologiques.

B. — Noyau.

Le noyau est en général unique; il est régulièrement ovalaire à l'état de repos et occupe sensiblement le milieu de la cellule. Son aspect est parfaitement homogène et il est impossible, même sur les coupes les plus fines, d'en saisir le moindre détail de structure, tandis que sur ces mêmes coupes, les noyaux des cellules parenchymateuses se montrent dans toute leur complexité; ses dimensions varient de 8 à 12 microns de longueur sur 2 à 4 de largeur.

A l'état d'activité, le noyau perd de sa régularité; il prend la forme d'une équerre, d'un triangle isocèle, d'un trapèze, d'un sablier; il s'arrondit parfois sans arriver cependant à l'aspect arrondi du noyau parenchymateux. Sa structure intime devient plus facilement perceptible, il devient clair, il est possible de reconnaître à son intérieur des karyosomes dont la disposition n'affecte aucun ordre fixe; il existe même parfois un réseau de linine plus ou moins bien développé. Souvent, à l'état d'activité le noyau cesse d'être central, il émigre vers l'un des pôles de la cellule, parfois il se rapproche d'une enclave sur laquelle il moule sa face adjacente. Nous n'avons pas observé de divisions mitotiques du noyau mais un certain nombre de divisions directes, amitotiques, auxquelles appartiendraient probablement les noyaux en sablier.

4. RAPPORTS DES CELLULES DE KUPFFER.

A. — Rapports des cellules de Kupffer avec l'endothélium vasculaire.

Nous avons posé en principe au début de cette étude, que les cellules de Kupffer étaient les cellules de l'endothélium vasculaire

des capillaires du foie; cette opinion presque généralement admise, depuis le second mémoire de Kupffer a été encore combattue par certains auteurs et en particulier par Browicz.

Kupffer, qui dans son premier mémoire (1876) avait admis que les cellules étoilées (Sternzellen) étaient des cellules périvasculaires, revient sur sa première opinion.

Les cellules de Kupffer, dit-il, forment un syncytium, qui représente à lui seul la paroi endothéliale du capillaire. Cette opinion était donc en harmonie avec celle de Ranvier, qui faisait des capillaires du foie des vaisseaux indéfiniment embryonnaires, c'est-à-dire réduits à une lame endothéliale, « ainsi se trouve expliquée l'absence de ligne d'imprégnation dans certains capillaires soumis à l'imprégnation par l'argent, en particulier par l'îlot hépatique ».

« Les cellules qui constituent la paroi des capillaires seraient encore embryonnaires, c'est-à-dire protoplasmiques et, au lieu d'être séparées, les diverses cellules formeraient un ensemble dans lequel il y aurait des noyaux distincts, mais les travées protoplasmiques seraient encore en continuité les unes avec les autres, comme dans un réseau formé en cellules conjonctives. »

A côté de Disse, qui rattache les cellules en question aux espaces lymphatiques périvasculaires, Browicz rejette les conclusions de Kupffer.

« L'opinion de Kupffer, dit-il, est fondée sur l'impossibilité de trouver un espace libre entre la travée hépatique et la cellule étoilée. Cela est vrai sur certains points, mais ailleurs, ajoute-t-il, il existe réellement un espace clair entre la paroi capillaire et le bord pariétal de la cellule parenchymateuse, l'élément a émigré vers le milieu du capillaire. Parfois la cellule n'adhère à la paroi que par l'une de ses extrémités et prend alors un aspect piri-forme...

« Ces cellules, enfin, se rencontrent à l'état libre dans la lumière du vaisseau, où elles sont parsemées d'hématies : ce n'est pas là le fait de cellules endothéliales normales... donc, malgré leur situation en apparence endothéliale, elles ne font pas partie intégrante de la paroi du vaisseau, elles forment un revêtement discontinu. »

Ces différents points ont été bien observés; ce décollement de la cellule de Kupffer, cette migration vers la lumière du capillaire sont parfaitement exacts; ils résultent de l'activité physiologique de l'élément dont ils constituent un des modes de réaction pathologique.

Cette individualisation d'un grand nombre d'éléments est un processus de suractivité morbide, sur lequel nous aurons l'occasion de revenir. Même dans les cas où il est souvent facile de suivre le décollement progressif de l'élément, on peut observer que la cellule de Kupffer entraîne, dans sa migration, un fragment d'endothélium indivis, adhérant encore par une de ses extrémités à la paroi du vaisseau.

D'autre part, il est possible de voir sur des pièces accidentellement macérées, un décollement en masse de l'endothélium renflé par places en une cellule de Kupffer. Les observations de Browicz ne sont donc point en contradiction absolue avec l'opinion de Kupffer, du reste l'auteur est moins absolu dans ses conclusions que dans ses prémisses : il ne nie pas formellement les rapports de ces cellules avec la paroi du capillaire; il admet néanmoins la possibilité d'un capillaire à plusieurs couches, les cellules pourraient donc faire partie de ce capillaire dont elles représenteraient l'assise la plus interne. Cela revient presque à les considérer comme des cellules endothéliales qui ne seraient pas en rapport direct avec les travées hépatiques.

B. — Rapports des cellules de Kupffer avec les cellules hépatiques.

Les rapports entre la cellule de Kupffer et la cellule hépatique ont été diversement compris suivant les auteurs. Les opinions émises peuvent se résumer en trois groupes.

1° *Les cellules de Kupffer sont séparées du parenchyme par une gaine lymphatique.*

2° *Les cellules de Kupffer sont séparées du parenchyme par les « Gitterfasern ».*

3° *Les cellules de Kupffer sont au contact immédiat des travées hépatiques.*

1^{re} THÉORIE. — *Les cellules de Kupffer sont séparées du parenchyme hépatique par les gaines lymphatiques.* Cette théorie a été soutenue principalement par Disse : pour cet auteur dont le travail est très antérieur au second article de Kupffer, les cellules étoilées étaient, comme pour la plupart des auteurs de cette époque, des éléments périvasculaires; la gaine périvasculaire était un espace lymphatique; dont la paroi serait formée par des « Gitterfasern » ou fibres en grillage cimentées par une substance unissante.

Cet espace lymphatique péricapillaire existerait de même pour Eppinger et se distendrait en cas d'œdème.

Maresch (1905), qui a repris ces travaux, ne se prononce pas très franchement en faveur de cet espace périvasculaire, et Oppel, dans un compte rendu analytique de ce mémoire, mentionne justement cette indécision de la conclusion. Plus récemment Géraudel a essayé d'injecter les lymphatiques du lobule à l'encre de Chine; il a réussi à injecter des lymphatiques sus-lobulaires; rien n'est apparu à la région intralobulaire.

Les espaces lymphatiques, ainsi mis en évidence, semblent résulter d'un artifice de préparation sur des foies macérés ou mal fixés; nous avons produit accidentellement des desquamations en masse de l'endothélium, qui réalisaient ainsi un pseudo-espace injectable.

La technique de Disse a été du reste reprise et critiquée par Renaut dans le passage suivant :

« Pour Disse, les capillaires radiés seraient entourés d'une gaine péricapillaire. Il développe cette gaine en poussant une injection par la veine porte, de façon à obtenir une transsudation de la masse, à travers la paroi des capillaires radiés. Après quoi la coloration des préparations par l'hématoxyline lui permet de reconnaître que cette gaine, comprise entre les capillaires et les travées hépatiques, est cloisonnée par une foule de filaments fins. Quant aux cellules connectives ou « cellules étoilées du foie », elles seraient appliquées sur la surface externe des gaines péricapillaires. Le traitement au pinceau des coupes du foie congelé le conduit à la même conclusion, et de plus à celle-ci : c'est à savoir que les fibrilles parties des gaines péricapillaires s'étendraient entre les

cellules hépatiques en formant le stroma des travées, à peu près comme l'avait dit depuis longtemps Frey.

« Dans tout ce stroma fenêtré, Disse voit l'une des origines des lymphatiques par un vaste système de lacunes non revêtues d'endothélium. Nous savons positivement aujourd'hui qu'une telle conception est erronée, et que les lymphatiques ne s'ouvrent jamais dans aucun espace interorganique dépourvu d'endothélium. On peut faire aisément la critique du travail de Disse. L'hématoxyline qu'il a employée comme colorant, détermine fréquemment des apparences fibrillaires tout à fait étrangère à la conception des tissus. La transsudation forcée d'une masse à injection à travers les capillaires radiés, de même que les congélations, sont aussi parfaitement capables de disloquer la paroi embryonnaire de ces vaisseaux ou de développer des apparences fibrillaires dans les ciments qui soudent les capillaires aux travées et les cellules glandulaires de celles-ci entre elles. Enfin, le dispositif décrit par Disse ne répond à aucune forme de tissu conjonctif. »

Il semble donc impossible jusqu'à plus ample informé d'admettre l'existence d'une gaine lymphatique périvasculaire.

2^e THÉORIE. — *Les cellules de Kupffer sont séparées du parenchyme par des fibres conjonctives ou des « Gitterfasern ».*

La question du tissu conjonctif intralobulaire a été beaucoup plus discutée.

Le stroma, pour Wagner (1861) est constitué par des cellules conjonctives évidentes; Kolliker, Henle, contestent leur existence, de même que Hering (1872). Ewald et Kühne (1877) reviennent sur la question; le foie est digestible à l'exception des noyaux et de la substance collagène, le tissu conjonctif pénètre dans les lobules et arrive jusqu'à la veine centrale, il semble entourer les travées d'un réseau serré.

Kupffer (1889) cherche à mettre en évidence des fibres conjonctives, à l'aide d'une technique spéciale : fixation à l'acide picrico-sulfurique, lavage à l'eau, puis au liquide d'Erlicki, coloration pendant une demi-heure à l'hématoxyline, puis différenciation à l'hypochlorite de soude. Le système conjonctif forme des trainées noires comme dans les préparations au chlorure d'or. Les capil-

lares sont entourés par ce réseau; les fibrilles se terminent en pinces qui se disposent autour des vaisseaux capillaires, ce sont des fibres élastiques.

Il y aurait donc deux choses : des capillaires et un réseau péri-capillaire; mais à l'époque de ce travail, Kupffer plaçait encore les « cellules étoilées » en dehors du capillaire, de telle sorte que cette description perd de sa valeur avec la nouvelle conception de l'auteur. Depuis, dans son ouvrage de 1899, Kupffer ne fait plus aucune allusion à ses recherches antérieures, il ne parle que du système d'Opel, auquel il semble se rallier.

Opel étudie le stroma fibrillaire, par la méthode à l'argent; il trouve un réseau qui s'imprègne d'argent et qui relie les capillaires radiés, il ne dit pas s'il trouve sur les capillaires radiés deux couches, à savoir : un endothélium et un réseau périthélial; il donne à ce réticulum le nom de « Gitterfasern » qui ne préjuge en rien de sa nature.

Frenkel (1892), après s'être débarrassé des cellules hépatiques par la méthode des oscillations, arrive aux conceptions suivantes : « Dans le foie, les traînées des cellules hépatiques sont séparées des capillaires par une membrane formée de cellules conjonctives; dans les stades jeunes, celles-ci s'anastomosent, en réseau; plus tard, elles sont si serrées qu'elles constituent une membrane réticulée. »

Frenkel range les cellules de Kupffer dans les cellules conjonctives périvasculaires, mais le mot de stroma réticulé, de stroma cellulaire, de membrane fenêtrée est prononcé, comme il l'avait déjà été par Pontick en 1869. Il suffit de rattacher les cellules de Kupffer à l'endothélium pour arriver aux conclusions de Mall, que nous développerons au cours de ce chapitre.

Kupffer (1899) imprègne par la même méthode, et les cellules de Kupffer, et les « Gitterfasern ». Il admet néanmoins la dualité des deux formations puisque dans les coupes où les cellules sont bien imprégnées, les Gitterfasern sont difficilement visibles et réciproquement, c'est là un argument qui ne semble pas péremptoire; avec ce que nous savons du rôle phagocytaire de la cellule, il est permis d'admettre son affinité plus grande pour la granulation

colorante. De plus Kupffer ne décrit et ne figure nulle part dans la couche d'un vaisseau un périthélium interposé entre l'endothélium et la travée hépatique. Un travail plus récent celui de Maresch (1905) remet en question l'étude des fibres conjonctives du lobule hépatique : l'imprégnation est faite par la méthode de Bielschosky; pour la discussion il nous semble nécessaire d'exposer cette technique dans ses détails.

Fixation au formol à 40 p. 100.

Lavage à l'eau courante.

Coupes à congélation.

Imprégnation.

1° Laisser les coupes de 2 à 30 minutes dans le mélange suivant :

{ Azotate de soude à 2 p. 100.
 Soude à 40 p. 100 — 3 gouttes — (dissoudre le précipité en ajoutant de l'ammoniaque goutte à goutte).

2° Lavage à l'eau distillée.

3° Réduction dans une solution de formol à 2 p. 100.

Les coupes qui ont pris une couleur ardoisée sont portées pendant 12 heures dans la solution suivante :

{ Eau distillée, 10 cent. cubes.
 Chlorure d'or, 2 à 3 gouttes.
 Acide acétique, 2 à 3 gouttes.

Passage pendant une demi-minute dans l'hyposulfite. L'auteur a pu se servir d'inclusions à la paraffine ou à la celloïdine; dans le cas d'inclusions à la paraffine, il faut la laisser pendant l'imprégnation.

Avec cette technique, Maresch a pu montrer des fibres radiées allant de l'adventice aux veines centro-lobulaires.

La chose est possible, ces fibres radiées sont très rares, mais existent. Il a décrit, se branchant sur les premières, des fibres en ponts, qui passent au-dessus des travées et se branchent sur les fibres des capillaires.

L'auteur va plus loin, il précise les rapports entre les Gitterfasern et l'endothélium; les Gitterfasern forment un réseau qui moule la forme des capillaires, qui forme une adventice aux vaisseaux.

Il ajoute que, dans un cas d'œdème, il a pu voir une zone libre

périvasculaire; dans un cas de tuméfaction de la cellule hépatique au cours d'une intoxication phosporée les Gitterfasern étaient visibles en très grand nombre. Les planches qui représentent ces deux cas figurent une lame d'apparence anhiste séparée de la travée hépatique : l'endothélium n'est pas représenté et rien ne prouve que cette lame anhiste ne résulte pas d'une desquamation de l'endothélium.

En effet, la technique de Maresch peut exposer à des erreurs et amener de ces desquamations artificielles. La fixation au formol est bien dure pour un organe aussi délicat que le foie et rend difficile une étude topographique très approfondie.

En somme, aucun auteur, en dépit des différentes techniques employées, n'a pu obtenir simultanément un endothélium et un endothélium cellulaire.

Ce réseau conjonctif, ces Gitterfasern, ont été contestés par un certain nombre d'auteurs.

Renaut (1899), après avoir passé en revue les différentes théories relatives au tissu conjonctif intralobulaire, conclut de la façon suivante :

« Sur une coupe du foie du Lapin, du Rat, ou encore du Chien, dont les vaisseaux sanguins catgutés, fixés, développés par l'envoi d'une solution d'acide osmique à 1 p. 200 dans la veine porte, on peut se convaincre que, dans tout le domaine du parenchyme formé par des travées hépatiques et les capillaires radiés, il y a, entre la paroi protoplasmique des capillaires et les travées, rien du tout d'interposé. La lame endothéliale du capillaire est directement adjacente à la surface des travées formées de cellules glandulaires. Je parle ici, bien entendu, du lobule normal et adulte. Si, maintenant, on pousse par la veine porte une injection de gélatine de façon à remplir complètement les capillaires du groupe, puis qu'on achève le durcissement par l'acide picrique et qu'on traite les coupes transversales ou sagittales par l'agitation dans l'eau sur le diapason actionné par un courant ininterrompu, on dégage sur nombre de points le réseau des capillaires radiés. Les cellules glandulaires des travées hépatiques sont chassées et l'on n'a plus sous les yeux que le stroma du lobule. On peut

ensuite colorer ces coupes par la purpurine de Ranvier et les examiner dans la glycérine formiquée à 1 p. 100, qui gonfle la gélatine de façon que tous les capillaires radiés se montrent exactement distendus, en même temps que tous les noyaux sont colorés en rouge par la purpurine. On peut alors reconnaître qu'entre les capillaires et les travées, il n'y a pas de pèrithélium d'Eberth. En revanche, de distance en distance les capillaires sont réunis par des cordons grêles, prenant leur origine sur les entonnoirs latéraux disposés sur leur trajet ou sur leurs diverticules borgnes en forme de doigt de gant dont j'ai déjà parlé plus haut. Dans l'épaisseur de ces mêmes cordons, on voit quelquefois des noyaux. Il s'agit ici d'une disposition signalée depuis longtemps par His et rapportés avec raison par Kolliker aux pointes d'accroissement des capillaires radiés du lobule. Toutefois sur la marge de ce dernier, et à son centre à une petite distance de la veine centrale, on voit le réseau des cellules fixes du tissu conjonctif envoyer des prolongements dans le parenchyme. Mais très rapidement ces cellules connective, plates, rameuses et portant à leur surface les crêtes d'empreintes dues à l'impression des cellules hépatiques et des parois des capillaires radiés dans l'interstice desquelles elles se sont engagées, disparaissent d'une façon complète. »

Franklin Mall, dans deux articles relatifs à l'histogénèse du tissu conjonctif en général, étudie en particulier le tissu de soutien du lobule hépatique. Dans un premier travail (1896) où il fixe les propriétés chimiques et histochimiques des différentes variétés du tissu conjonctif, Mall range le tissu de soutien du lobule parmi le tissu réticulé, en effet, la substance collagène se transforme par l'ébullition en gélatine : or après ablation du péritoine et de la capsule, il ne reste plus, après ébullition du foie, qu'une quantité infinitésimale de gélatine; d'autre part, ce tissu de soutien ne possède aucune des réactions caractéristiques du tissu élastique. La fréquence des anastomoses, le faible indice de réfraction sont également contre l'hypothèse d'une substance collagène : au contraire ce tissu interstitiel du lobule possède les réactions caractéristiques du tissu réticulé en présence des acides et de l'alcali. Mall

note en outre un certain parallélisme topographique entre ce réticulum et les vaisseaux capillaires.

Dans un mémoire plus récent sur l'unité anatomique du foie (1906), l'auteur revient encore sur les vaisseaux et le tissu conjonctif du foie en partant alors de l'embryologie. Il admet la théorie du sinusoid, mais au bout de la cinquième semaine le bourgeonnement du sinusoid et du parenchyme s'effectuerait de concert.

Chez le fœtus, dit-il, l'endothélium vasculaire entoure les cellules hépatiques : chez l'adulte, après digestion des cellules parenchymateuses par la pancréatine, il est possible de mettre en évidence un tissu réticulé, tissu qui se superpose assez bien au réseau kupfférien d'autant plus que les noyaux ovalaires plaident bien en faveur de son caractère endothélial, l'auteur semble donc admettre l'homologie complète entre ce tissu de soutien et l'endothélium vasculaire.

Ce tissu qui s'imprègne par les méthodes de Oppel et de Kupffer se rapprocherait bien de l'endothélium : Le développement qui montrait la constitution de l'endothélium en tissu réticule, puis sa régression progressive, semble un argument de plus en faveur de cette hypothèse. Enfin, même sur les coupes les plus fines, nous n'avons pu voir autre chose que la lame syncytiale de l'endothélium séparant la cellule hépatique de la lumière du vaisseau. C'est également l'opinion de Gilbert et Carnot.

« La couche endothéliale capillaire n'est accompagnée d'aucune fibrille conjonctive. Rien ne s'interpose donc entre elle et la cellule hépatique dont elle est très difficile à séparer. Sur la surface de la cellule qui touche le capillaire, on ne trouve même pas la mince lame de ciment péricellulaire qui existe sur toutes les autres faces; substance réfringente, colorée en bleu violacé par l'hématoxyline, réduite en noir par le nitrate d'argent, très molle et demi-fluide. On voit donc combien intime est le contact vasculo-hépatique et combien facilement peuvent se produire les échanges simplement à travers une simple lame endothéliale sans structure, parsemée de noyaux, où la dialyse est très facile, mais qui présente en plus une activité protoplasmique spéciale. »

La physiologie fournit encore des arguments importants à la

théorie du contact intime entre l'endothélium vasculaire et la travée hépatique.

V

PHYSIOLOGIE

Trois fonctions principales caractérisent la cellule de Kupffer, ce sont :

LA FONCTION MACROPHAGIQUE;

LA FONCTION BACTÉRIOPEXIQUE;

LA FONCTION GRANULOPEXIQUE.

1. FONCTION MACROPHAGIQUE

La propriété macrophagique est un des attributs essentiels de la cellule de Kupffer; il en a déjà été question à propos de l'embryologie et de la cytologie.

Werigo a étudié le polymorphisme de la cellule au cours de la macrophagie : il a observé, dans l'intoxication charbonneuse expérimentale, des formes de transition entre la cellule endothéliale typique et le macrophage le plus compliqué contenant 5, 10 noyaux et même plus. « Les macrophages hépatiques, dit-il, englobent souvent plus ou moins de leucocytes, qui sont tantôt vides, tantôt remplis des bactéries englobées. L'englobement des leucocytes est, dans la plupart des cas, tout à fait complet, de telle sorte que les leucocytes sont entourés par le protoplasma des macrophages, ce qui est bien plus visible parce que le protoplasma des macrophages se colore beaucoup mieux que celui des leucocytes. »

La macrophagie a été également très bien vue par les auteurs qui ont étudié l'anémie pernicieuse ou ont provoqué des hémolyses expérimentales au moyen du toluyldntamin et de la phénylhydrazine : nous voulons parler de Asch, de Biondi, de Lindemann, de Heinz, de Kupffer.

Heinz sacrifiait les lapins 48 heures après injection de phénylhy-

drazine, il pratiquait les coupes à congélation; puis les plongeait pendant 12 à 24 heures dans la solution suivante :

Formol.....	10
Sel marin.....	0,60
Eau distillée.....	100

Les cellules de Kupffer étaient littéralement bourrées de granulations hématiques au point que le noyau et le cytoplasma disparaissaient presque complètement.

Les coupes les plus fines montrent des hématies, reconnaissables encore au milieu des cellules endothéliales.

Kupffer avec Otto Franck recherche l'état des cellules après la transfusion du sang.

Deux lapins reçoivent dans la veine jugulaire 25 centimètres cubes de sang défibriné. Le premier est tué au bout de 12 heures, le second au bout de 24 heures. Les cellules de Kupffer sont remplies d'hématies fragmentées ainsi que le montrent les figures du mémoire si nombreuses et si explicites.

Le pigment ferrique, ainsi mis en liberté, se retrouve du reste en même temps dans les leucocytes et dans la cellule hépatique où Lindemann a pu le mettre en évidence; Loéwit ne borne pas là le rôle de la cellule hépatique, il pense que cet élément élabore le pigment et apporte à la cellule hépatique les matériaux biliaires résultant de cette élaboration. Cette assertion résulte d'observations faites sur la Grenouille et, même en admettant son exactitude, elle ne peut être, sans contrôle, étendue aux Vertébrés supérieurs.

2. FONCTION BACTÉRIOPEXIQUE

Les microbes les plus divers ont pu être retrouvés, emprisonnés dans l'endothélium hépatique : bacilles de Hansen (Metchnikoff), bacilles tuberculeux (Gilbert et Lion), et hématozoaire du paludisme, rouget du porc (Metchnikoff). Wisskowitch et Werigo ont pu mettre en évidence dans ce même endothélium différents microbes injectés au lapin par la veine de l'oreille.

C'est encore à Werigo que nous devons les travaux les plus importants sur la question.

Werigo injecte de la culture de bactériidi charbonneuse dans la veine de l'oreille d'une série de lapins.

Ces animaux sont sacrifiés à des intervalles variables, 2 minutes $1/2$, 5 minutes, 7 $1/2$, 10, 15, 20, 40 minutes, puis d'heure en heure de 1 heure à 18 heures.

Déjà au bout de 2 minutes $1/2$, les bactéridies remplissent les cellules de Kupffer, leur nombre moyen par champ est de 10 environ; ce chiffre augmente rapidement jusqu'à 7 minutes $1/2$, où il arrive à 48, pour retomber à 20 à la dixième minute. Ce nombre décroît progressivement jusqu'à la quatrième heure où il ne dépasse pas trois ou quatre. Les bactéridies se rencontrent à des états très différents suivant le temps considéré.

A côté des bactéries tout à fait normales, nous en trouvons d'autres qui, en conservant encore leur forme, présentent quelques anomalies : tantôt elles sont plus ou moins amincies ou raccourcies, tantôt leurs contours et leur coloration sont plus ou moins irréguliers (bactéries en voie de dégénérescence). Enfin nous trouvons des bactéries complètement dégénérées. Les bactéries normales, qui constituent la presque totalité de celles qu'on trouve dans le foie immédiatement après l'injection, deviennent de plus en plus rares, de sorte que pendant la période stationnaire elles ne font qu'une très petite fraction du nombre total. Ainsi, par exemple, dans le stade 9^e (11 heures après l'injection), nous ne trouvons que 2 p. 100 de bactéries normales : toutes les autres sont en voie de dégénérescence : plus ou moins manifeste. En comparant la quantité totale de bactéries qu'on trouve pendant ce stade (0,8 bactéries sur 10 champs de vision) avec la quantité maxima que nous avons trouvée sept minutes et demie après l'injection (43 bactéries sur 10 champs de vision), nous pouvons évaluer facilement, que, pendant onze heures de séjour des bactéries dans le foie, il ne reste à l'état normal que 12,500 de leur nombre primitif. Depuis les derniers stades de la période stationnaire, le pourcentage des bactéries normales commence à augmenter : cette augmentation progressive dure pendant toute la troisième période de la maladie, de sorte, que, pendant les stades qui précèdent immédiatement la mort de l'animal, presque toutes les bactéries sont déjà tout à fait normales : le pourcentage des bactéries dégénérées est presque impossible à déterminer.

Ce travail met encore en parallèle le pouvoir bactériopexique de la cellule de Kupffer avec celui des leucocytes. Ainsi, dix minutes

après l'injection, sur cent bactéries englobées, quatre-vingt-six sont renfermées dans la cellule endothéliale, treize seulement dans les phagocytes. A ce même moment, si l'on tient compte de l'état de dégénération des bactéries, les chiffres sont les suivants.

Sur 100 bactéries :

13 bactéries normales : 6 pour les cellules de Kupffer ; 7 pour les leucocytes.

36 en voie de dégénérescence : 21 pour les cellules de Kupffer ; 15 pour les leucocytes.

51 bactéries totalement dégénérées : 33 pour les cellules de Kupffer ; 18 pour les leucocytes.

Il faut rapprocher de ces faits les expériences de Lemaire, citées par Gilbert et Carnot. Lemaire a vu que le colibacille, injecté dans la circulation générale, en disparaissait deux heures après : on le retrouve dans le foie, d'où il disparaît au bout de quatre heures : ces bacilles sont très adhérents, puisque les plaquesensemencées avec des fragments de foie donnent des cultures aussi riches que les fragments et subit ou non un lavage préalable.

Lemaire pense que ces bacilles sont saisis uniquement par les cellules endothéliales, car dans d'autres expériences, après injections intrapéritonéales, ce même colibacille est respecté par les leucocytes. Enfin, sur les coupes, on voit absence totale de phagocytose de la part des leucocytes et, par contre, une leucocytose énergique de la part des cellules endothéliales des capillaires hépatiques.

Il semble donc après ces expériences que l'action des cellules de Kupffer varie suivant l'agent pathogène et suivant l'espèce animale : dans certains cas, celles de Kupffer et phagocytes réagissent de concert : d'autres fois, la réaction reste élective, soit kupfférienne, soit leucocytaire.

3. FONCTION GRANULOPEXIQUE

Cette fonction doit être étudiée au double point de vue de la graisse et des granulations artificiellement introduites dans la circulation sanguine.

A. — Graisse.

L'absorption de la graisse par les cellules de Kupffer a été très complètement observée dans ces dernières années par MM. Gilbert, Carnot et Jomier.

MM. Gilbert et Carnot injectent dans la veine mésentérique du Lapin de petites quantités de graisse. En sacrifiant les animaux en série, ils ont vu, après fixation à l'acide osmique, « les gouttelettes graisseuses retenues dans les capillaires, s'attarder, en longeant les parois vasculaires et parfois tapisser celles-ci d'une lame mince ininterrompue. Puis on voit très nettement de fins corpuscules à l'intérieur des cellules endothéliales; celles-ci en sont parfois absolument bourrées, enfin, au bout de quelques heures, des gouttelettes de graisse toujours très fines apparaissent dans les cellules hépatiques, elles augmentent progressivement de nombre et se fusionnent en constituant des masses de plus en plus considérables ».

Il semble donc y avoir passage de la graisse de la cellule de Kupffer à la cellule hépatique.

Jomier est arrivé à des résultats analogues en donnant à des chiens un régime riche en graisse : il a trouvé de la graisse dans les cellules de Kupffer de 21 chiens soumis à ce traitement. La graisse du foie, on le sait, occupe le capillaire, la cellule hépatique et la cellule étoilée. Jomier n'a trouvé aucune proportionnalité entre la teneur graisseuse respective de ces trois éléments. Les cellules étoilées chargées de graisse répondaient particulièrement à la périphérie du lobule.

Jomier a encore essayé de fixer la teneur respective en graisse de ces différents éléments suivant le temps de l'ingestion : il a vu que chez le Chien la graisse de la cellule hépatique augmentait de la septième à la neuvième heure, restait stationnaire à la onzième, puis diminuait à la treizième; dans la cellule de Kupffer, le maximum d'abondance de la graisse se place entre la onzième et la treizième heure. Il est difficile de tirer de ce dernier fait une loi générale touchant l'activité respective de l'endothélium et du parenchyme suivant l'heure de la digestion.

B. — Granulations diverses.

La propriété granulopexique de la cellule de Kupffer a été la première connue : c'est en étudiant le sort des granulations injectées dans la circulation que les auteurs ont été amenés à décrire la cellule granuleuse du foie.

Différentes substances ont été employées à cet effet, le carmin, l'encre de Chine, le cinabre, le pigment mélanique, toutes substances que Hoffmann et Langerhans, Pontick, Asch, Rothe, Wérigo, Carnot et Cohn ont retrouvées ensuite dans les cellules de Kupffer. Sans nous préoccuper de l'ordre chronologique, nous rappellerons ici les principales expériences faites à ce sujet.

Kupffer (1899) avec Otto Franck injectent de l'encre de Chine dans la veine jugulaire de quatre lapins.

1^{er} lapin. — Le premier lapin reçoit 5 centigrammes d'encre de Chine; sacrifié au bout de vingt-quatre heures.

A part quelques granulations disséminées dans le poumon, l'encre de Chine se retrouve uniquement dans le foie et dans cet organe elle reste électivement cantonnée aux cellules endothéliales.

2^e lapin. — Même expérience, mêmes résultats.

3^e et 4^e lapins reçoivent 15 centigrammes de poudre d'encre de Chine sèche. Même résultat.

« A l'examen histologique, on constate une disposition radiée du pigment dans les capillaires du lobule. Les granules pigmentaires sont, tout d'abord, massés au centre de la lumière vasculaire, et souvent comme agglutinés les uns par rapport aux autres. Puis, au bout de peu de temps, on voit les granules les plus fins colorer la bordure du capillaire, accolés contre la cellule hépatique. Par places, on se rend parfaitement compte que ces trainées de granulations en bordure sont situées dans l'endothélium capillaire : sur certains points particulièrement démonstratifs, on voit, parfois, la lame endothéliale soulevée, détachée par conséquent des cellules hépatiques, tendue en arc et contenant, sans doute possible, dans son intérieur, d'assez nombreuses granulations pigmentaires. On peut donc se rendre compte du passage du pigment, à travers

l'endothélium. On voit même, en certains points particulièrement intéressants, une saillie endothéliale venir au-devant des granulations et les englober. Déjà, à ce moment, quelques granulations assez fines se trouvent au sein même des cellules hépatiques. « Plus tard, les granulations, situées dans la cellule hépatique, augmentent progressivement de nombre, puis diminuent à nouveau et finalement disparaissent. »

L'évolution de ce pigment est comparable à celle des granulations graisseuses à travers la cellule de Kupffer; cette expérience peut encore se rapprocher de ce cas si curieux, de mélanome simple du foie observé par Hanot et Gilbert, cas dans lequel les cellules endothéliales étaient plus infiltrées de pigment mélanique que les cellules parenchymateuses : contrairement à Rindfleisch, Hanot et Gilbert ne croient pas que cette localisation prédominante suffise à affirmer le début endothéliale des lésions.

Werigo (1892), antérieurement à ces différents auteurs, avait encore précisé les conditions de l'absorption des granulations par la cellule de Kupffer. L'auteur injecte de la poudre de carmin dans la veine de l'oreille de dix lapins qu'il sacrifie 2, 4, 6, 7, 15, 20, 30 minutes, 1 heure et 3 heures après : le temps de l'injection et de la mise à mort comptait dans les chiffres indiqués.

De deux à quatre minutes la majeure partie du carmin se trouve dans les leucocytes, les cellules endothéliales en renferment relativement peu.

A six ou sept minutes, la charge des cellules endothéliales augmente. A dix et quinze minutes, elles contiennent à elles seules la presque totalité des grains de carmin.

Les leucocytes chargés de carmin disparaissent après la vingtième minute, les cellules endothéliales restent électivement imprégnées : même aspect au bout d'une et trois heures.

Ainsi se trouvent expliquées les diverses constatations des auteurs qui ont étudié la fonction granulopexique.

Werigo a encore essayé de préciser le mécanisme de cette transmission du pigment des leucocytes à la cellule endothéliale : il a vu les leucocytes se rapprocher des cellules de Kupffer, parfois même ils sont englobés et détruits par ces dernières : cependant

Werigo apporte une certaine réserve à ces résultats, non seulement dans son article de 1892, mais encore dans une note de son article de 1894.

Cohn avait expérimenté le collargol au cinquième dans les mêmes conditions : il obtenait une élection parfaite au bout de cinq minutes. Cette divergence semble due à ce fait que Cohn ne comptait dans les cinq minutes ni le temps de l'injection, ni le temps de la mise à mort de l'animal. Cet auteur du reste ne mentionne pas dans sa bibliographie les travaux de Werigo : le titre de ces derniers explique cette omission.

Nous avons nous-mêmes repris les expériences relatives au collargol chimique à gros grains ; nous avons employé une solution au centième, les résultats obtenus après quinze ou vingt minutes, quelques heures ou vingt-quatre heures sont d'accord avec ceux de nos devanciers. Nous avons cherché à les compléter sous le rapport de la durée de l'imprégnation.

Cinq lapins ont reçu le même jour un centimètre cube de la solution de collargol dans la veine marginale de l'oreille, ils sont sacrifiés au bout de deux, trois, quatre, cinq et six jours. Toute la charge de collargol avait disparu le sixième jour, le cinquième elle était tout à fait minime et ne persistait plus que dans les cellules les plus grosses qui en renfermaient chacune deux à trois grains. Le troisième et le quatrième jour l'imprégnation restait encore très notable : enfin l'aspect au bout de vingt-quatre et quarante-huit heures restait sensiblement le même, les cellules étaient bourrées de granulations que leur forme et leur couleur permettaient parfaitement de distinguer d'autres granulations et en particulier les granulations biliaires.

Les cellules de Kupffer semblent se vider de la plus grande partie de leur collargol par l'intermédiaire des cellules hépatiques : le collargol se rapprocherait en ceci des autres substances granuleuses.

Sur un lapin mort huit heures après une injection d'un centimètre de collargol au centième, les cellules hépatiques contenaient les granulations de collargol au nombre de quatre à cinq par élément. Au lieu d'être tassées en un même point, comme dans la cellule de

Kupffer, elles se dispersent et sont séparées les unes des autres par de très grands espaces : tantôt elles se rapprochent du bord adjacent à l'endothélium; tantôt elles sembleraient se rapprocher du point de contact de plusieurs cellules hépatiques, point qui coïnciderait peut-être avec l'origine d'un canalicule biliaire.

En tout cas les expériences de Gompel et Victor Henry semblent prouver d'une façon péremptoire l'élimination des granulations d'argent par voie biliaire. Ces auteurs injectaient à un chien 40 centimètres cubes d'une solution d'électragol à 0,25 pour 1 000; ils ont retrouvé cet argent au bout de une heure quinze et de trois heures cinquante dans la bile, le sang et l'urine. L'élimination biliaire dépassait de beaucoup celle des autres milieux, ces recherches d'argent dans la bile étaient effectuées grâce à une méthode spectrographique très compliquée dans son outillage et dans son application. Il nous semble néanmoins que malgré la différence entre l'état des granulations du collargol employé, malgré la concentration différente de solution, leurs résultats soient applicables à nos conditions expérimentales.

DEUXIÈME PARTIE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

SOMMAIRE

Technique.

I. *Produits tuberculeux.* — 1. Ethérobacilline; — 2. Tuberculine de Borrel; — 3. Acides gras. — A. Acide stéarique; — B. Acide gras huile de lin; — C. Acide gras huile de coton. — 4. Cultures homogènes.

II. *Adrénaline.*

III. *Toxine pyocyannique.*

IV. *Toxine diphthérique.*

V. *Intoxications diverses.*

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

I. — Injection de collargol.

Toutes nos expériences ont été pratiquées sur le lapin : l'injection de collargol était faite suivant la technique habituelle dans les veines de l'oreille à la dose de 1 à 2 centimètres cubes d'une solution à un pour cent. Dans les expériences de longue durée qui nécessitent des injections répétées il est inutile de choisir pour les premières injections les parties les plus excentriques de la veine, car fréquemment il reste au point de pénétration une légère induration du vaisseau.

II. — Renouvellement des injections.

Le collargol, nous l'avons vu, disparaît de la cellule de Kupffer au bout de cinq à six jours, il est donc nécessaire de renouveler les injections assez fréquemment. Ces injections répétées ne modifient

en rien le résultat des expériences, elles ne suffisent pas à créer une lésion artificielle ou à exagérer le développement ou le volume des cellules endothéliales. La figure ci-jointe montre comparative-ment le foie de deux lapins : le premier a reçu deux centimètres de collargol et a été sacrifié 25 minutes après, le second a reçu pendant quinze jours une dose de collargol variant de un à deux centimètres cubes tous les trois jours, il a été sacrifié quelques heures après la seconde injection : les deux figures sont absolument comparables.

D'autre part l'adrénaline injectée par la veine de l'oreille, la nicotine, l'ergotinine injectées par la même voie n'ont produit aucune modification appréciable chez une série de lapins, malgré les doses variées du toxique, malgré les injections trihebdomadaires de collargol.

III. — Injection du toxique.

Le toxique expérimenté était donné suivant les cas par la bouche, par la veine marginale de l'oreille ou par une veine de l'intestin. Rien de particulier dans la technique.

IV. — Prélèvement de fragments de foie sur l'animal vivant.

Pour suivre les réactions du foie nous avons procédé à des prélèvements assez fréquents. L'animal était fixé sur la planche sans anesthésie préalable : la paroi abdominale était rasée, lavée au savon, puis à l'alcool à 90 ; après laparotomie, le bord du foie est saisi entre les doigts, le fragment excisé au ciseau fin et la tranche cautérisée au thermocautère. Suture de la paroi en un ou deux plans, pas de drainage. La plaie opératoire est restée sans pansement ou parfois était recouverte de pâte de Unna. Par ce moyen nous n'avons jamais provoqué d'hémorragie secondaire.

V. — Technique histologique.

Les techniques de fixation et de coloration sont celles que nous avons exposées dans le premier chapitre.

L'inclusion était faite sur des fragments très petits qui ne dépassaient pas deux centimètres carrés pour une épaisseur de un à deux millimètres. La paraffine employée était la paraffine Dumaige à 48 degrés, recuite préalablement à 200 pendant 48 heures. Les fragments ne restaient pas en paraffine plus de 20 à 25 minutes, l'imprégnation était faite suivant la technique exposée dans l'ouvrage de Launoy.

I

PRODUITS TUBERCULEUX ET ACIDES GRAS

Le rôle des cellules endothéliales dans la formation des lésions tuberculeuses a été différemment compris par les expérimentateurs et, à l'exemple de Kœckel, nous pouvons les diviser en deux groupes.

Les premiers, avec Wagner, Arnold, Brissaud et Toupet, Dobroklonski, Kostentisch et Wolkow, Pillet, Strauss, Yersin, pensent que tous les éléments du foie (cellules parenchymateuses, leucocytes, etc.) sont susceptibles de se transformer en cellules géantes.

Les seconds, parmi lesquels Cornil, Martin et Ledoux-Lebard, Pastor, Klebs, Gilbert et Lion, Kœckel attribuent à l'endothélium vasculaire un rôle primordial.

Gilbert et Lion (1888) injectent dans la veine mésentérique une série de lapins des cultures de bacilles tuberculeux.

« Lorsqu'on sacrifie un animal deux heures après l'inoculation dans les veines mésentériques de culture tuberculeuse, on constate, par l'examen du foie, qu'un grand nombre de bacilles se sont arrêtés dans les capillaires au voisinage des espaces : ils sont donc pour la plupart allongés dans le sens du courant sanguin, disposés en faisceaux ou en files. Dès le quatrième jour apparaissent quelques colonies : leur nombre augmente rapidement les jours suivants. Le septième jour les lésions tuberculeuses commencent à naître, elles se constituent aux dépens des cellules vasculaires endothéliales et des leucocytes. Leur développement intracapillaire rappelle au point de vue topographique celui des carcinomes

hépatiques secondaires. Les cellules hépatiques jouent un rôle purement passif, elles s'atrophient et disparaissent en cédant la place aux éléments de néo-formation. »

Kœckel (1896), en employant également les injections de culture de bacilles tuberculeux par voie portale, aboutit aux conclusions suivantes : « Tous les produits tuberculeux du foie proviennent de l'endothélium et du tissu conjonctif. L'intervention de l'épithélium et des leucocytes semble tout à fait improbable,... les cellules géantes du foie sont constituées par la substance hyaline des thrombus capillaires et de l'endothélium. La caséification est due aux bacilles tuberculeux organisés dans le thrombus et surtout à l'oblitération capillaire dû à la prolifération de l'endothélium. »

Les travaux de Gilbert, Girode et Claude sont d'accord avec les précédents dans les cas où la tuberculose est d'origine portale. Il est intéressant de rapprocher de ces faits l'opinion de Sargent qui montre que même dans la tuberculose des voies biliaires le premier stade de l'infection est constitué par la thrombose veineuse du voisinage.

Pour étudier le rôle de la cellule de Kupffer dans les processus tuberculeux, nous avons expérimenté successivement chez le lapin, l'éthérobacilline, la tuberculine de Borrel, les acides gras, et les cultures homogènes de bacilles tuberculeux.

1. ÉTHÉROBACILLINE.

Les échantillons d'éthérobacilline qui ont servi à ces expériences provenaient du laboratoire du D^r Grancher : ils nous été remis par notre excellent ami le D^r Radiguet.

L'éthérobacilline était évaporée dans un verre de montre taré à l'avance; elle était pesée à l'état sec, émulsionnée dans trois ou quatre gouttes de soude au dixième, puis dans de l'eau salée physiologique ajoutée par petites portions. L'injection était pratiquée dans la veine marginale de l'oreille suivant la technique habituelle.

LAPIN n° I. — *Lapin gris, femelle, — poids : 4 kilog. 555* — reçoit le 25 juillet dans la veine de l'oreille un demi-milligramme d'éthéroba-

cilline : il reçoit le même jour un centimètre cube de collargol au centième.

Le 2 et le 7 août nouvelle injection d'un demi-milligramme d'éthérobacilline et d'un centimètre cube de collargol. Le lapin continue à s'alimenter, pas de diarrhée, son poids est resté sensiblement stationnaire (1 kilog. 540).

Sacritié le 9 août : à l'examen du foie pas de lésions macroscopiques ni microscopiques appréciables, les cellules de Kupffer, bien imprégnées par le collargol ont conservé leur forme, leur volume, et leurs rapports normaux.

LAPIN N° II. — *Lapin gris, femelle*. — poids : 2 kilog. 100 — reçoit le 26 août 1907 deux milligrammes d'éthérobacilline. Le 28 poids : 1 kilog. 813. — le 30, 1 kilog. 850. — le 2 septembre, 1 kilog. 640 ; il reçoit ce même jour un centimètre cube de collargol il en avait reçu de même le 26 août ; le 4 septembre, 1 kilog. 720, le 6 septembre, 1 kilog. 643. Il reçoit ce même jour trois centigrammes d'éthérobacilline et un centimètre cube de collargol : l'animal est triste, ne se nourrit plus ; le 13 septembre, 1 kilog. 460 (il reçoit un centimètre cube de collargol). Le lapin meurt dans la nuit du 18 au 19.

À l'autopsie, le foie ne présente pas de lésion macroscopique apparente, mais les lésions histologiques sont des plus caractérisées.

Au faible grossissement l'ordination générale du foie est bien conservée. Pas de cirrhose appréciable, les capillaires semblent dilatés mais déjà, à ce grossissement, la coupe apparaît comme parsemée d'énormes plasmodes imprégnés par le collargol.

Un plus fort grossissement (voir fig. ci-contre) montre l'intégrité des cellules hépatiques, et la situation nettement intra-capillaire des plasmodes.

Les plasmodes les plus volumineuses sont assez régulièrement arrondies, mesurant de 20 à 22 microns de diamètre, leur corps protoplasmique est bourré de granulations de collargol qui masquent complètement la structure intime ; leur périphérie est occupée par des noyaux ovalaires au nombre de 3, 4, 5, parfois 6 pour le même élément, souvent ces noyaux se disposent en couronne autour de l'élément ; c'est l'aspect typique des cellules géantes ; souvent cependant l'ordination est moins régulière, la forme de la plas-

mode ainsi que son volume varient à l'infini; elles sont les unes triangulaires, les autres polygonales, d'autres enfin dessinent les figures les plus irrégulières.

Toutefois, en parcourant l'ensemble de la coupe il est facile de



G.K.

Fig. 16. — Extraite de la *Presse Médicale*. — 1, Cellule de Kupffer normale. — 2, Cellule de Kupffer, augmentée de volume mais conservant encore sa forme et ses rapports. — 3, Cellule de Kupffer devenue globuleuse, et dont le noyau occupe un des pôles de la cellule. — 4, 5, 6, 7, 8, Différents stades de la fusion de deux cellules. — 9, Deux cellules accolées en hauteur renfermant une enclave. — 10, Plasmodie plurinucléaire chargée de deux enclaves. — 11, Cellule géante à noyaux en couronne.

saisir le processus qui préside à la formation de pareilles figures. Le premier type de la série est la cellule endothéliale typique, allongée et moulée sur la travée à laquelle elle adhère; comme tous les éléments dont la description suit, le corps protoplasmique est imprégné de collargol.

Certaines cellules perdent peu à peu ce type allongé; elles se renflent, deviennent globuleuses, leurs deux diamètres tendant à s'égaliser; elles seraient même méconnaissables sans la surcharge de collargol et sans les types de transition qui les reliaient à la cellule normale. A mesure que la cellule s'enfle, son noyau tend à émigrer vers l'un des pôles.

Une pareille évolution, atteignant les éléments d'un même espace capillaire, tend à produire des processus de fusion entre les cellules endothéliales ainsi modifiées. Plusieurs cas peuvent se présenter.

Des cellules encore allongées se placent bout à bout : la plasmode sinueuse qui en résulte reste néanmoins allongée suivant le grand axe du vaisseau.

Au contraire, deux cellules globuleuses, en s'accolant par leur face suivant un angle variable, détermineront des plasmodes dont la forme différera suivant l'angle et suivant le degré de fusion : elles présenteront tous les intermédiaires entre la forme en brioche et la forme régulièrement arrondie (forme en U, forme en Y, etc.).

Si la fusion, au lieu de se borner à deux éléments, en intéresse 3, 4, 5, la plasmode qui en résultera aura 3, 4, 5 noyaux et plus, et, fait remarquable, ces noyaux auront une tendance à migrer vers la périphérie.

Tous ces aspects se rencontrent sur les coupes, et même il est possible de constater dans les cellules géantes ou dans les formes syncytiales si diverses des figures de macrophagie intéressant des hématies ou même des leucocytes; ces derniers, à des degrés de digestion variables, restent souvent parfaitement visibles au centre du vacuole. Les figures ci-jointes permettent de saisir sur le fait ces différents stades. Ainsi se trouvent donc expliquées ces formations de cellules géantes dans le foie que MM. Courcoux et Ribadeau-Dumas avaient déjà obtenues au moyen de l'éthérobacilline.

2. TUBERCULINE DE BORREL

La tuberculine sèche est diluée dans un ou deux centimètres cubes de sérum physiologique, puis injectée dans les veines de l'oreille. Les injections de collargol étaient pratiquées à intervalles réguliers.

1^{er} LAPIN. — *Lapin gris*, — 2 kilog. 850, reçoit le 28 mars dans la veine de l'oreille 2 milligrammes de tuberculine de Borrel en solution dans un centimètre cube de sérum physiologique. Le 29 mars, 2 kilog. 790, le 2 avril 2 kilog. 650, le 4 avril 2 kilog. 570. Mort le 5 avril, pas de lésions macroscopiques du foie.

2^e LAPIN. — *Lapin gris*, 1 kilog. 600, reçoit le 28 mars dans la veine marginale de l'oreille un milligramme de tuberculine de Borrel en solution dans un centimètre cube de sérum physiologique. Un centimètre cube de collargol. Le 29 mars 1 kilog. 750, le 2 avril 1 kilog. 780, 4 avril 1 kilog. 490 (collargol), 7 avril 1 kilog. 260. Le lapin meurt dans la nuit du 7 au 8 avril. Pas de lésions macroscopiques apparentes.

3^e LAPIN. — *Lapin gris*, 1 kilog. 820. Ce lapin a reçu le 14 septembre dans la veine marginale de l'oreille 5 milligrammes de tuberculine de Borrel : cette tuberculine était très ancienne et fortement hydratée (collargol).

Le 16 septembre, poids : 1 kilog. 928, le 18 septembre 1 kilog. 915, le 20 septembre 1 kilog. 900, le 27 septembre 1 kilog. 990 (collargol), 30 septembre 1 kilog. 960, le 7 octobre 1 kilog. 970, le 11 octobre 1 kilog. 940 (collargol). L'animal est sacrifié le 11 octobre, pas de lésions macroscopiques du foie.

Le foie des deux premiers lapins présente des lésions à peu près identiques à celles des lapins traités par l'éthérobacilline. Les lésions parenchymateuses sont relativement peu marquées, le lobule a conservé sensiblement son ordination normale. La coupe est encore parsemée de ses plasmods géantes dont les noyaux multiples sont disposées en couronne à la périphérie : ces plasmods sont encore imprégnées de collargol, il est possible de retrouver sur toute l'étendue des coupes tous les intermédiaires entre la cellule endothéliale typique et la cellule géante. Parfois des plasmods de volume variable, occupant des espaces capillaires voisins, se rapprochent, enserrant entre elles des cellules hépatiques qui dégènèrent : il s'est produit de la sorte une formation nodulaire. Enfin il existe encore quelques travées conjonctives jeunes dont le centre est occupé de plasmods imprégnées par le collargol. Le foie du troisième lapin ne présente que peu de lésions : pas de lésion parenchymateuse ; les cellules de Kupffer sont quelque peu augmentées de nombre et de volume : il existe quelques plasmods à forme allongée ou triangulaire ; les formes

arrondies à noyaux périphériques sont relativement beaucoup plus rares.

3. ACIDES GRAS

Au cours de travaux récents sur l'acide-résistance, MM. Jean Camus et Pagniez ont obtenu dans le poumon des lésions nodulaires avec cellules géantes au moyen des acides gras; ils attribuaient à ces acides une grande partie de l'action de l'éthéro et de la chloroformobacilline, toutes substances riches en acides gras.

Les acides gras sont très difficiles à injecter dans les veines en raison de leur état souvent solide et des embolies qu'ils peuvent produire même à l'état liquide.

L'injection doit être poussée à une température voisine de la température de fusion; il arrive souvent que le temps de puiser l'acide et de ponctionner le vaisseau suffise à amener la solidification en masse; il est donc souvent difficile de préciser au juste la quantité de liquide injecté. Les acides gras employés ont été l'acide stéarique, l'acide gras d'huile de lin et l'acide gras d'huile de coton.

A. — Acide stéarique.

Lapin femelle, gris et blanc, 1 kilog. 910. — L'animal a reçu le 13 août, par la veine de l'oreille, quelques gouttes d'acide stéarique.

19 août 1 kilog. 980, 21 août 1 kilog. 960, 23 août 1 kilog. 905, le 26 1 kilog. 800, le 28 1 kilog. 770, le 30 1 kilog. 695; mort le 31 août. L'animal avait reçu entre temps des injections de collargol tous les trois jours. Pas de lésion macroscopique.

A l'examen histologique pas de sclérose, dilatation des capillaires veineux intralobulaires, quelques petits foyers hémorragiques, les travées hépatiques sont amincies et aplaties, mais les cellules ne présentent pas de lésions de dégénérescence appréciables. Les espaces capillaires sont remplis de cellules endothéliales allongées, renfermant des enclaves en grand nombre; ces éléments souvent isolés se placent parfois bout à bout, et s'anastomosent en plasmodes ramifiées, foliacées qui semblent parfois comme moulées sur la paroi des capillaires; les enclaves et les grains de collargol évitent toute confusion avec les exsudats fibrineux.

B. — Acide gras d'huile de lin.

Lapin gris, 1 kilog. 990. L'animal reçoit le 7 septembre dans la veine de l'oreille $3/4$ de centimètre cube d'acide gras d'huile de lin; 11 septembre 2 kilog. 115, 13 septembre 1 kilog. 990, 16 septembre 1 kilog. 920, 18 septembre 1 kilog. 900, 28 septembre 1 kilog. 930, 23 septembre 2 kilog., 27 septembre 1 kilog. 830. Ce même jour il reçoit un demi-cent. cube d'acide gras d'huile de lin. Le 30 septembre 1 kilog. 740, (le lapin ne mange plus; sacrifié le 4 octobre. Après chaque pesée il avait reçu un cent. cube de collargol. Pas de lésion macroscopique appréciable du foie.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Pas de sclérose. Pas de modification de l'ordination du lobule. Peu de cellules hépatiques dégénérées.

Les cellules de Kupffer ont subi une prolifération très marquée; elles ont augmenté de volume, elles renferment des enclaves. Nombreuses plasmods allongées et anastomosées. On rencontre, en nombre relativement considérable, des plasmods arrondies à noyaux périphériques disposés en couronne. Toutes les formes de transition reliant ce type à la cellule endothéliale se retrouvent encore sur la coupe.

C. — Acide gras d'huile de coton.

Lapin noir a reçu dans les veines de l'oreille quelques gouttes d'acide gras d'huile de coton: pendant trois semaines il a reçu, à intervalles réguliers (tous les quatre jours environ), des injections de collargol à la dose d'un centimètre cube. Sacrifié au bout de trois semaines. Pas de lésion macroscopique appréciable.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Le lobule a conservé son ordination à peu près normale, mais l'aspect général de la coupe est modifié par plusieurs bandes de sclérose dont la topographie est difficile à déterminer. La plus large de ces bandes est constituée par un tissu encore jeune, riche en éléments cellulaires (cellules embryonnaires, cellules arrondies, cellules conjonctives allongées, fusiformes, à noyaux ovalaires). Parmi ces dernières beaucoup d'éléments renferment des granula-

tions de collargol. Ces dernières occupent plus spécialement la périphérie de la bande sclérosée.

Le milieu de cette nappe conjonctive est occupé par une dizaine de cellules géantes typiques avec noyaux en couronne, avec un corps protoplasmique semé de granulations de collargol. D'autres éléments se montrent encore dans la travée, chargés de collargol ; ce sont des cellules à deux, trois noyaux qui rappellent les cellules épithélioïdes des classiques, enfin quelques cellules à un seul noyau excentrique rappellent les cellules de Kupffer devenues globuleuses.

Sur d'autres points on assiste à la formation de la petite nappe scléreuse jeune.

Presque toutes les cellules qui la composent sont des cellules allongées, à noyaux ovalaires, à corps protoplasmique bourré de collargol. Au milieu d'elles quelques cellules épithélioïdes également imprégnées. Ces différentes cellules se continuent sans interruption dans les travées hépatiques adjacentes, avec des files de cellules endothéliales devenues rameuses, placées bout à bout, et largement anastomosées.

Si l'on étudie par comparaison le tissu conjonctif d'un espace de Kiernan légèrement proliféré, on voit que ce tissu adulte ou jeune est totalement dépourvu de ces éléments imprégnés de collargol.

Dans l'intérieur des lobules, les cellules de Kupffer se sont placées en files, se sont largement anastomosées en certains points et sont arrivées à enserrer dans leurs mailles un ou plusieurs îlots de cellules hépatiques. Il arrive même qu'un pareil réseau envahisse toute la hauteur d'un lobule depuis la veine centro-lobulaire jusqu'à une bande de sclérose périphérique dans laquelle se jette le réticulum kupfférien. Il est en effet possible de voir nettement sur plusieurs points une de ces files de cellules endothéliales entrer dans la travée conjonctive, se continuer, et même s'anastomoser avec des cellules similaires situées en plein îlot conjonctif et encore imprégné de collargol.

D'autre part, tous les intermédiaires existent entre la cellule endothéliale typique encore en contact avec la paroi du capillaire, et la cellule du réticulum chargé parfois d'enclaves et toujours imprégnée de collargol. Ce foie montre donc la double évolution

de la cellule endothéliale vers deux types différents : la plasmode et le tissu conjonctif.

Un second lapin a été soumis également à l'acide gras d'huile de lin dans les mêmes conditions, la dose semble avoir été plus forte, la survie a duré un mois.

Les lésions du parenchyme sont beaucoup plus marquées; beaucoup de cellules ont subi des lésions dégénératives (tuméfaction trouble, dégénérescence vacuolaire; parfois même nécrose). Les cellules de Kupffer ont proliféré en certains points, mais elles n'affectent pas les formes ramifiées des coupes précédentes; elles sont dégénérées, semées de vacuoles nullement en rapport avec des processus de phagocytose. De loin en loin, on constate de petits foyers d'infiltration nodulaire, où il n'est plus possible de distinguer de corps cellulaires. Il n'existe que des noyaux polymorphes dont beaucoup sont en pyknose. Ça et là apparaissent quelques granulations de collargol disséminées.

Le bord d'un vaisseau probablement sus-hépatique est occupé par une large nappe conjonctive, riche en éléments cellulaires.

Le centre est occupé par un large nodule semblable à ceux que nous venons de décrire où l'on ne distingue plus de contours cellulaires, mais des noyaux diffus et de rares granulations de collargol.

Le pourtour est formé par le tissu fibreux semé d'une dizaine de larges plasmodes arrondies, à centre dégénéré vacuolaire, renfermant encore quelques granulations de collargol, des noyaux affectent une disposition périphérique; on trouve encore quelques cellules d'aspect épithélioïdes également imprégnées de collargol.

Un troisième lapin intoxiqué dans les mêmes conditions et sacrifié au bout d'un mois, présente, à côté de lésions dégénératives très marquées du parenchyme, une travée fibreuse parsemée à son centre de plasmodes imprégnées par le collargol.

4. CULTURES HOMOGÈNES DE BACILLES TUBERCULEUX

Un lapin reçoit, le 15 octobre 1906, un centimètre cube d'une culture homogène de bacilles tuberculeux provenant du laboratoire du professeur Arloing; il reçoit en même temps du collargol. Il

meurt 25 jours après ayant perdu 300 grammes de son poids.

A l'autopsie, peu de lésions macroscopiques du foie, mais on remarque, à l'examen histologique, un amincissement considérable des travées, dont beaucoup de cellules sont en état de dégénérescence vacuolaire assez prononcée. Pas de sclérose appréciable. Les capillaires dilatés sont remplis de cellules de Kupffer à forme allongée et rameuse. Par places, les vaisseaux forment des dilations ampullaires au milieu desquelles on remarque des leucocytes, des cellules de Kupffer, les unes allongées, d'autres fusionnées, suivant leur longueur, et enfin des cellules géantes typiques à centre clair, entourées d'une couronne de noyaux ovoïdes. Quelques-unes de ces cellules renferment encore des enclaves, de sorte qu'il est possible de saisir tous les stades de fusions cellulaires jusqu'à la plasmode arrondie. Dans ces conditions l'injection de collargol n'ayant pas été faite dans les tout derniers jours, l'imprégnation se réduisait à quelques grains disséminés dans les éléments, mais les figures n'en étaient pas moins nettes et l'évolution de l'endothélium pouvait être suivie comme dans les expériences précédentes.

Un second lapin reçoit le 9 mars dans la veine de l'oreille un centimètre cube d'une culture homogène de bacilles tuberculeux provenant de l'Institut Pasteur. Il reçoit en même temps un centimètre cube de collargol, il meurt le 2 avril ayant perdu 200 grammes de son poids.

Le foie présente à la coupe quelques petits tubercules isolés.

A l'examen histologique, légère sclérose de l'espace porte, dilatation des capillaires et amincissement des travées hépatiques dont beaucoup de cellules sont dégénérées : la lumière des capillaires veineux est occupée par des cellules endothéliales desquamées, les leucocytes; en certains points, des fragments de travées hépatiques, emprisonnés entre plusieurs nodules intracapillaires confluent, dégèrent, se nécrosent pour former des détritux caséeux.

Au centre d'une travée fibreuse dont la topographie est difficile à préciser, il existe un amas des cellules dégénérées, imprégnées de collargol; leurs limites sont souvent imprécises, les noyaux qui parsèment cette masse présentent des formes variables; à l'écart

de cette zone centrale quelques cellules d'aspect épithélioïde contiennent du collargol ainsi que d'autres éléments, plus gros, à type de cellules géantes parfaites.

A part cette travée, l'aspect de ces deux derniers foies est absolument comparable et concorde parfaitement avec les expériences antérieures de MM. Gilbert et Lion et de Kœckel.

En résumé cette série d'expériences a permis de suivre plusieurs processus différents de la cellule de Kupffer.

Par l'éthérobacilline, ces cellules, tout en restant en place, c'est-à-dire intracapillaires, en contact direct de la travée hépatique, ont montré toutes les formes de transition qui séparent l'endothélium typique de la cellule géante en passant par le stade de cellules dites épithélioïdes, la cellule parenchymateuse restant presque complètement indemne.

La tuberculine de Borrel a permis de reproduire ces stades évolutifs, mais déjà, sur certains points, ces cellules de Kupffer modifiées se réunissaient en groupes nodulaires centrés par une ou plusieurs cellules géantes; toutes les formes de transition s'y retrouvaient, et même il arrivait que, par leur confluence, ces amas nodulaires emprisonnaient à leur tour des cellules hépatiques qui entraient en dégénérescence.

Les acides gras, suivant leur nature, amenaient la prolifération des cellules de Kupffer, soit dans leur forme typique, soit dans leurs différentes formes plasmodiales.

L'acide gras d'huile de coton a permis de suivre la genèse d'un nodule fibreux. En effet les nappes fibreuses renfermaient, outre la série plasmodiale, des cellules conjonctives, des lymphocytes, et une série de fibroblastes qui pouvaient se rattacher à la lignée endothéliale.

En effet l'existence de fibroblastes à point de départ kupfférien est prouvée :

Par les inclusions de collargol;

Par les nombreuses formes de passage;

Par la continuité de ces fibroblastes imprégnés avec les chaînes rameuses et anastomosées des cellules endothéliales intralobu-

laïres; ces deux dernières se reliaient aux cellules typiques, adhérentes à la travée et restaient en continuité avec elles.

L'évolution de la cellule de Kupffer a donc été double, évolution plasmodiale, évolution fibroblastique. Il va sans dire que ces travées conjonctives ainsi formées ne sont pas dues entièrement à la cellule de Kupffer, puisque ces dernières s'y trouvent associées à divers autres éléments (notamment, à des cellules embryonnaires). Toutefois, il est un point sur lequel nous désirerions attirer l'attention : les travées qui renferment ces éléments d'origine endothéliale répondent à une topographie assez mal déterminée, elles sont irrégulières et capricieuses dans leur situation, et ne répondent pour ainsi dire jamais à l'espace de Kiernan. Ce fait est assez explicable par l'embryologie, puisque très rapidement les ramuscules portes sont entourés de cellules mésenchymateuses évoluant immédiatement et définitivement vers le fibroblaste.

La transformation en cellule géante est-elle l'apanage exclusif de la cellule de Kupffer? La question est difficile à trancher. Il peut arriver, comme nous l'avons observé au cours des intoxications par l'étherobacilline, que l'élément endothélial réagisse isolément ou tout au moins d'une façon prédominante; la cellule de Kupffer serait, suivant l'expression du professeur Gilbert, un élément d'avant-garde, comme l'ont montré Gilbert et Carnot au cours d'intoxications cocaïniques expérimentales. Toutefois, comme l'ont vu Ménétrier et Rubens Duval, dans un cas de syphilis hépatique congénital, les îlots parenchymateux peuvent également aboutir à la plasmode; c'est ainsi que Courcoux interprétait l'apparition de certaines cellules géantes par la chloroformobacilline; il nous semble toutefois, d'après nos expériences, qu'il faille plutôt rattacher ces dernières formations à la réaction de l'endothélium vasculaire.

II

ADRÉNALINE

L'adrénaline a été administrée au lapin par la bouche, par la veine de l'oreille ou par la veine porte.

1° ADMINISTRATION PAR LA VEINE DE L'OREILLE.

1^{er} LAPIN gris et blanc, femelle, 1 kilog. 930. Reçoit le 8 juillet trois gouttes d'adrénaline Byla et un centimètre cube de collargol. 11 juillet, deux gouttes d'adrénaline-collargol. 15 juillet, 1 kilog. 820. 1^{er} juillet, quatre gouttes d'adrénaline-collargol. 20 juillet, cinq gouttes d'adrénaline. L'animal meurt tout de suite après l'injection. *Pas de lésion du foie tant à l'examen microscopique qu'à l'examen histologique.*

2^e LAPIN gris, femelle, 1 kilog. 585. Reçoit le 8 juillet 4 gouttes d'adrénaline. 11 juillet, 2 gouttes d'adrénaline; collargol. 12 juillet, 1 kilog. 460. 13 juillet, 3 gouttes d'adrénaline; collargol. 15 juillet, 1 kilog. 465. 18 juillet, collargol, 4 gouttes d'adrénaline. 20 juillet, collargol, 5 gouttes d'adrénaline. Le lapin meurt quelques minutes après. *Pas de lésion macroscopique ni microscopique du foie.*

2° ADRÉNALINE PAR VOIE BUCCALE.

Deux lapins ont reçu de l'adrénaline par voie buccale.

1^{er} LAPIN. — Lapin gris et blanc, 1 kilog. 265, reçoit le 28 août 6 gouttes d'adrénaline Byla par voie buccale, collargol. 30 août, 1 kilog. 200. 2 septembre, 1 kilog. 035, reçoit 6 gouttes d'adrénaline-collargol. Meurt le 4 septembre.

2^e LAPIN. — Lapin marron, 1 kilog. 780.

28 août, 5 gouttes d'adrénaline par voie buccale, collargol. 30 août, 1 kilog. 705. 2 septembre, 1 kilog. 530. VI gouttes d'adrénaline-collargol. 4 septembre, 1 kilog. 570. 7 septembre, même poids (collargol). 11 septembre, 1 kilog. 325, collargol; l'animal est sacrifié.

Ces deux foies présentaient un aspect à peu près identique, pas de lésion macroscopique. A l'examen histologique, pas de sclérose appréciable, lobulation du foie sensiblement normale. Les cellules hépatiques sont en général assez bien conservées, quelques-unes néanmoins prennent mal le colorant et offrent un noyau pyknotique. Les cellules endothéliales sont plus apparentes qu'à l'état normal, plus nombreuses, mais elles sont très petites; souvent quadrangulaires, comme rétractées sur elles-mêmes: les éléments allongés, les formes macrophagiques et plasmodiales sont relativement rares.

3° ADRÉNALINE INTRAPORTALE.

1^{er} LAPIN. — Lapin gris perle, femelle, 1 705 grammes.

Le lapin reçoit dans une branche de la veine mésentérique une goutte d'adrénaline Byla diluée dans un centimètre cube de sérum physiologique. La veine a été liée au-dessus du point de l'injection, un autre fil a été disposé à l'avance au-dessus de l'aiguille et serré quelques instants après la pénétration du liquide. Suture de la paroi en deux plans, injection de collargol (un centimètre cube) dans la veine marginale de l'oreille. Le 6 septembre, le poids est de 1 kilog. 665; 7 septembre, 1 kilog. 740; nouvelle injection d'adrénaline (11 gouttes) par voie portale et suivant, la même technique, un centimètre cube de collargol dans la veine de l'oreille. 11 septembre, 1 kilog. 810. 13 septembre, 1 kilog. 750. 16 septembre, 1 kilog. 765. 18 septembre, réinjection des VI gouttes d'adrénaline par voie portale. 1 centimètre cube de collargol par la veine de l'oreille. 20 septembre, 1 kilog. 540. 23 septembre, 1 kilog. 525 collargol.

A l'autopsie, adhérence d'une anse intestinale à la paroi, peu de lésions macroscopiques du foie. A l'examen histologique, pas de sclérose, pas de lésion parenchymateuse appréciable, mais l'endothélium est le siège d'une prolifération très intense; les cellules de Kupffer, très nombreuses, remplissent toute la lumière de certains capillaires : elles se montrent sous la forme de gros éléments allongés, souvent macrophagiques; les plasmods allongées, à deux, trois, quatre noyaux, sont aussi très nombreuses, les formes prédominantes sont encore des formes en massues. En quelques points, où les travées sont plus frêles, les cellules hépatiques sont en voie de dégénérescence, et à leur voisinage les cellules de Kupffer sont petites, rétractées, et d'apparence atrophique.

En somme, prolifération et hypertrophie des cellules de Kupffer en voie d'activité; pas de modification notable dans la structure du globule.

2^e LAPIN (en collaboration avec le docteur Ficaï). — Lapin gris, mâle, 3 kilogrammes.

12 avril, l'animal reçoit 11 gouttes de « Rénaline française » (adrénaline au millième) dans une veine de l'intestin, suivant la même technique que pour le lapin précédent, collargol par la veine de l'oreille.

Le 15 avril, réinjection de 2 gouttes d'adrénaline dans une veine de l'intestin. 16 avril, collargol. 18 avril, nouvelle injection de 2 gouttes

d'adrénaline dans une veine de l'intestin. 23 avril, collargol; poids, 2 kilog. 330. 26 avril, 2 kilog. 420; l'animal est sacrifié le 27 avril.

Pas de lésion macroscopique.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Au faible grossissement les lobules sont entourés et séparés les uns des autres par un réticulum à mailles assez larges, constitué par des cellules d'apparence multipolaire et reliées entre elles par des anastomoses multiples. Ce réticulum n'affecte aucun rapport avec l'espace de Kiernan. Au contraire, il semble se continuer dans l'intérieur des lobules en passant entre les travées cellulaires. Certains lobules sont même complètement dissociés par un réticulum absolument semblable au précédent et en continuité direct avec lui.

Au fort grossissement on constate que les cellules du réticulum sont pour la plupart imprégnées de granulations de collargol, comme celles du réticulum intertrabéculaire du lobule. Leurs formes sont variables : les unes sont représentées par un noyau entouré d'une mince lisière acidophile; d'autres, mieux délimitées, varient dans leurs dimensions entre 5 et 25 microns. Les éléments les plus nombreux sont allongés (3 microns de large environ) : le noyau occupe souvent un de leurs pôles : pourtant quelques cellules ont un aspect plus tassé et se rapprochent des formes globuleuses. Ces cellules représentent comme les points nodaux d'un réticulum délié, fortement acidophile, sur lequel se détachent de loin en loin des granulations de collargol : par places ce réticulum plus épais prend une apparence rubanée. Souvent, le réticulum périlobulaire isole dans ses mailles une ou plusieurs cellules parenchymateuses, ce réticulum se colore en rouge cerise par le méthode de Van Gieson.

Dans le lobule, la structure générale est assez bien conservée : les cellules de Kupffer se réunissent et forment des bandelettes ramifiées qui convergent vers une veine centro-lobulaire parfois entourée d'une bande de sclérose jeune. Quelques lobules au contraire présentent un réseau kupfférien si richement anastomosé qu'ils aboutissent en certains points à de la cirrhose monocellulaire. La réaction au van Gieson est moins sensible dans le lobule qu'en

dehors, mais la continuité entre les deux réseaux semble indubitable.

Espaces de Kiernan légèrement épaissis mais sans rapport avec le réseau périlobulaire.

En laissant de côté l'action différente de l'adrénaline suivant la voie d'administration, il est encore intéressant de suivre sur les deux derniers lapins l'évolution de la cellule de Kupffer vers la sclérose intralobulaire. Chez le premier lapin, dont les dernières doses avaient été très fortes, la cellule de Kupffer avait proliféré, réagi très activement, mais les éléments tendaient à garder leur individualité; l'intoxication, plus brutale chez cet animal, n'avait pas abouti à la formation du réticulum; le parenchyme présentait également une réaction assez manifeste.

Chez le second lapin, l'administration de dose minime avait permis l'édification d'un réticulum périlobulaire, qui aurait pu passer pour un tissu conjonctif banal sans la présence de collargol dans les cellules et dans le réticulum, sans la présence d'enclaves intracellulaires, sans la notion de continuité directe avec le réseau intralobulaire. Il est encore intéressant de saisir dans ces cas l'opposition entre la réaction si prononcée de l'endothélium vasculaire, et le rôle si effacé du tissu conjonctif périportal.

III

TOXINE PYOCYANIQUE

Les toxines pyocyaniques isolées par Charrin, Guignard, Arnaud et Gley, ont été déjà étudiées au point de vue de leur réaction hépatique par Charrin, Krakow et Claude.

C'est à Claude que l'on doit les études d'ensemble les plus complètes. Les lésions observées au niveau du foie variaient suivant la durée de l'intoxication, suivant la virulence des cultures, et, comme ses devanciers Charrin et Krakow, Claude a obtenu toutes les lésions possibles depuis les dégénérescences massives de parenchyme jusqu'aux scléroses les plus caractérisées, accom-

pagnées dans un cas de dégénérescence amyloïde. Les scléroses sont parfois extralobulaires : parfois, elles forment des îlots qui tendent à pénétrer dans le lobule en disloquant les travées hépatiques.

« Dans quelques expériences, ajoute Claude, il semble que les modifications cellulaires ne soient pas étrangères au processus de sclérose. En effet, dans l'expérience XXIII, notamment, les lésions portes sont peu accentuées, mais les travées sont disloquées. Les cellules sont séparées par des éléments embryonnaires et des fibrilles et forment de petits groupes bien circonscrits. »

Nous avons repris ces expériences en employant des doses de toxine beaucoup plus faibles; les lapins ont été sacrifiés du sixième au trentième jour, et même dans un cas, pour suivre la marche des lésions, un prélèvement de foie a été opéré sur l'animal vivant. Les injections répétées de collargol ont permis l'étude de la réaction endothéliale dans ses différents stades évolutifs.

1^{er} LAPIN. — Lapin noir, 1 kilog. 930.

Reçoit le 4 avril 1/2 centimètre cube de toxine pyocyannique provenant du laboratoire Charrin (l'injection est poussée par la veine marginale de l'oreille), collargol; le 8 avril, poids, 1 kilog. 860, collargol. 12 avril, 1 kilog. 930. 18 avril, 1 kilog. 720. 23 avril, 1 kilog. 790, collargol. L'animal est sacrifié ce même jour.

A l'autopsie, on constate un peu de liquide clair, citrin dans le péritoine : cet épanchement expliquerait peut-être l'augmentation du poids survenue du 8 au 12 avril. Le foie est un peu gros, congestionné, il saigne abondamment à la coupe.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Pas de sclérose notable, pas de lésions des cellules parenchymateuses. Ces capillaires intralobulaires, légèrement dilatées, renferment des cellules de Kupffer imprégnées de collargol, à toutes les phases de leur évolution. Les unes sont petites et allongées, un grand nombre forment des plasmodes arrondies à trois ou quatre noyaux très voisines des éléments obtenus par l'éthérobacilline : il existe en outre des cellules rameuses assez richement anastomosées.

2^e LAPIN. — Lapin noir, poids, 2 kilog. 070.

L'animal reçoit le 4 avril par la veine marginale de l'oreille un cent. cube de la même toxine pyocyannique, puis un centimètre cube de collargol. Le 8 avril, 1 kilog. 740 collargol. 12 avril, 1 kilog. 770 collargol. 16 avril, 1 kilog. 650 collargol. L'animal est sacrifié ce même jour.

A l'autopsie il existe encore un peu de liquide clair dans la cavité péritonéale, le foie légèrement augmenté de volume est congestionné et saigne abondamment à la coupe.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Un peu de sclérose jeune des espaces de Kiernan; cette sclérose se dispose principalement autour des canalicules biliaires : l'un d'eux coupé dans sa longueur est représenté sur la figure, entouré d'un manchon de tissu conjonctif jeune.

La structure du lobule hépatique est assez bien conservée dans son ensemble, mais les cellules de Kupffer offrent un développement très particulier. Les cellules arrondies, plasmodiales, existent, mais sont infiniment rares. Les formes allongées sont très nombreuses, elles s'anastomosent, se ramifient, se placent bout à bout, traversent les travées hépatiques qu'elles arrivent à dissocier par place, en îlots de deux à trois cellules. Il est facile de voir, sur la figure ci-jointe, les cellules de Kupffer anastomosées, décrire autour d'une ou de plusieurs cellules hépatiques des figures en forme de harpon, de crosse, d'*X*; parfois la dissociation du lobule réalise une véritable cirrhose intralobulaire. Les cellules endothéliales qui constituent ces figures sont en continuité les unes avec les autres; de telle sorte qu'il est impossible de distinguer entre elles des filaments d'endothélium indivis. Cette figure d'ensemble, avec sa sclérose péribiliaire, la dissociation du lobule à type insulaire rappelle, dans une certaine mesure, une ébauche de cirrhose biliaire.

3^e LAPIN. — Lapin gris, 2 kilog. 220.

Le lapin reçoit le 22 mars dans la veine marginale de l'oreille 11 centimètres cubes de la même toxine pyocyannique, et un centimètre cube de collargol. Le 25 mars, 2 kilog. 190; le 27 2 kilog. 080; le lapin mange encore, mais présente comme les deux autres de la diarrhée profuse. Le

29 mars, collargol; poids, 2 kilog. 090. Le 2 avril, 1 kilog. 950, collargol. Sacrifié deux heures après.

A l'autopsie, comme les autres lapins traités de même, cœur mou et flasque, la cavité péricardique contient une certaine quantité d'un liquide citrin : poumon congestionné; rate grosse, cavité abdominale remplie d'un liquide également citrin, foie un peu augmenté de volume et congestionné.

EXAMEN HISTOLOGIQUE.

Le foie de ce lapin rappelle de très près celui du lapin précédent. Il présente également de la dislocation du lobule par des cellules de Kupffer anastomosées. Un point pourtant mérite une mention particulière : dans plusieurs lobules il existe une sclérose périlobulaire de même qu'une sclérose péri-sus-hépatique qui rappelle l'une des coupes du mémoire de Claude. Or cette travée est réunie à la veine sus-hépatique des lobules adjacents par des trainées formées de cellules de Kupffer imprégnées par le collargol : ces dernières sont beaucoup plus clairsemées que chez le lapin précédent et sont réunies par des filaments qui se colorent vivement en rouge cerise par la méthode de van Gieson : il s'agit donc là d'une véritable matière collagène et même au fort grossissement ces filaments collagènes sont imprégnés de loin en loin par des granulations de collargol. Il s'est donc formé une véritable sclérose intra-lobulaire à point de départ endothélial.

4^e LAPIN. — Lapin noir et blanc, femelle, 2 kilog. 050.

L'animal reçoit le 16 août dans la veine de l'oreille 4 centimètres cubes d'une culture filtrée de bacille pyocyannique. Il reçoit en même temps un centimètre cube de collargol. 28 août, poids, 1 kilog. 820. 2 septembre, 1 kilog. 850; ce même jour injection de collargol, puis prélèvement d'un fragment de foie sur l'animal vivant; l'hémostase a été faite au thermocautère. 4 septembre, 1 kilog. 725. 7 septembre, 1 kilog. 785. L'animal reçoit 3 centimètres cubes de la même toxine par la veine de l'oreille; collargol. Le lapin meurt dans la nuit du 8 au 9. A l'autopsie, foie augmenté de volume et très congestionné.

EXAMEN HISTOLOGIQUE.

A. — *Prélèvement.*

L'aspect rappelle encore de très près celui des coupes précédentes : il existe encore une sclérose péribiliaire très marquée, très sensible au point où la coupe porte sur la section en long d'un canalicule biliaire. Le lobule hépatique est encore dissocié par des cellules de Kupffer qui réunissent à la veine centro-lobulaire des petites masses de tissu conjonctif jeune dont la topographie est difficile à préciser. Ces traînées, qui unissent entre elles les cellules de Kupffer, se colorent en rose pâle par la méthode de van Gieson, tandis que le protoplasma des cellules hépatiques prend une teinte d'un jaune franc : peu de lésions du parenchyme.

B. — *Pièce d'autopsie.*

L'organe présente de larges nappes de sclérose jeune à topographie très irrégulière et absolument indépendante des espaces de Kiernan. Ces nappes renferment des petites cellules polymorphes, souvent allongées, dont le corps protoplasmique renferme des granulations de collargol.

L'ordination du lobule est profondément troublée; les cellules hépatiques sont isolées les unes des autres par des masses de cellules filamenteuses, anastomosées entre elles et imprégnées de collargol; beaucoup de cellules parenchymateuses sont en état de dégénérescence vacuolaire ou granulo-graisseuse, quelques-unes présentent des lésions de nécrose : les noyaux, souvent au nombre de deux par cellule, offrent d'assez nombreuses figures de pyknose. Il s'agit donc d'un foie dont le processus d'organisation scléreuse a été troublé par une intoxication brusque qui a déterminé des lésions graves du parenchyme. Cette évolution peut être comparée à celle d'un ictère grave consécutif à une affection chronique du foie.

5^e LAPIN. — Lapin gris mâle, 2 kilog. 060.

L'animal reçoit le 8 septembre, dans une veine de l'intestin, 2 centimètres cubes d'une culture filtrée de bacille pyocyanique (la même que

dans l'expérience précédente). Il reçoit en même temps un centimètre cube de collargol par la veine de l'oreille. 11 septembre, poids 1 kilog. 960; le 13 septembre, 1 kilog. 720, diarrhée, injection collargol; 16 septembre, 1 kilog. 630; 18 septembre, 1 kilog. 565, collargol; 20 septembre, 1 kilog. 450. L'animal mourant est sacrifié ce même jour. Le foie à l'autopsie ne présente pas de modifications appréciables.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Pas de sclérose ni de lésions parenchymateuses : les capillaires veineux dilatés sont remplis de cellules de Kupffer très nombreuses et très volumineuses : les unes répondent au type normal; d'autres, ou réunies par trois ou quatre, forment des plasmodes arrondies à noyaux périphériques; d'autres encore se placent bout à bout, ou bien, en poussant des anastomoses ramifiées arrivent à enserrer une ou plusieurs cellules hépatiques qu'elles isolent du reste de la travée.

6° LAPIN. — Lapin gris femelle, 1 kilog. 750.

Le 12 août l'animal reçoit dans une veine intestinale 1 centimètre cube de culture filtrée de bacille pyocyannique (la même que dans les expériences précédentes). Il reçoit en même temps un centimètre cube de collargol. Le 17, poids 1 kilog. 670 (collargol), le 20 1 kilog. 590, le 24 1 kilog. 530, le 23 1 kilog. 490 (collargol); l'animal meurt le 26 août pesant 1 kilog. 425.

A l'autopsie, foie un peu gros, mou et congestionné.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Peu de sclérose et espaces portes. Les cellules parenchymateuses sont en général bien conservées; augmentation du nombre de cellules de Kupffer dont la majorité affecte une forme globuleuse : un peu de cellules rameuses et anastomosées.

Cette série d'expériences établit donc le polymorphisme réactionnel de la cellule de Kupffer, depuis la plasmode à type de cellule géante jusqu'à la sclérose intralobulaire.

Ce premier état était représenté par le lapin n° 1. Le foie du deuxième lapin est remarquable par la prolifération intralobulaire

des cellules endothéliales, anastomosées, qui découpent la travée hépatique en figures irrégulières : chez ce même lapin la sclérose péricanaliculaire et périportale ne contient aucun élément de la série endothéliale. Le troisième lapin montre l'invasion du lobule par les cellules de Kupffer et la transformation de l'endothélium en tissu de sclérose, dont l'origine est prouvée par les inclusions de collargol. Chez le lapin V la même évolution peut être suivie, il existe même des nappes scléreuses dont les éléments sont imprégnés de collargol, fait qui ne se rencontre pas dans le tissu conjonctif de l'espace de Kiernan; enfin, chez les deux derniers, l'injection de toxine par voie portale n'apporte aucune modification appréciable à la résection de l'endothélium vasculaire.

Ces résultats concordent donc avec ceux de Claude, comme lui nous avons obtenu la sclérose péribiliaire, la sclérose périportale, de la sclérose intralobulaire, mais grâce à la méthode employée nous avons pu rattacher à l'endothélium les réactions intralobulaires et les bandes de sclérose sans topographie nette : les scléroses des espaces de Kiernan et les scléroses péricanaliculaires nous semblent indépendantes de ce processus.

IV

TOXINE DIPHTÉRIQUE

La première étude d'ensemble sur le foie diphtérique expérimental est due à Claude. Avant lui, cette question avait été ébauchée dans l'article de Tessier et Guinard sur les lésions du foie consécutives aux injections de toxines microbiennes en général et dans un article plus récent de Courmont, Doyon et Paviot. Ces derniers auteurs n'avaient en vue que des intoxications rapides et massives, et les lésions qu'ils ont reproduites expérimentalement rappelaient les lésions nodulaires des infections suraiguës étudiées chez l'homme par Morel, Oertel, Hanot et Gastou.

Claude, en produisant des intoxications d'intensité variable, obtenait des lésions à prédominance parenchymateuse dans les cas d'évolution rapide : les cas à évolution lente comportaient plutôt

des scléroses de l'espace de Kiernan, des scléroses sus-hépatiques : la sclérose intralobulaire, la dislocation des travées hépatiques par le tissu interstitiel n'ont pu être réalisées ni chez le lapin ni chez le cobaye; au contraire, chez le chien, animal moins sensible à la toxine diphtérique, Claude a produit une sclérose périportale qui tendait à envahir la portion adjacente des lobules avoisinants.

Nous avons essayé de produire chez le lapin des proliférations endothéliales intralobulaires, ces expériences sont restées sans résultat : au contraire, le foie du cheval immunisé contre la diphtérie présente une prolifération très marquée des cellules de Kupffer. Partant de ce fait nous avons tenté de produire cette réaction chez des lapins immunisés à l'avance au moyen de sérum antidiphtérique, les résultats ont été positifs.

La toxine employée dans ces expériences était une toxine virulente de l'Institut Pasteur qui, à la dose de un cinquantième de centimètre cube, tuait le cobaye en quarante-huit heures. Cinq gouttes de cette toxine ont été diluées dans 10 centimètres cubes de bouillon peptoné stérile.

1^{er} LAPIN. — Lapin gris, 1 kilog. 910.

Reçoit le 20 mars un centimètre cube de cette solution (c'est-à-dire une demi-goutte de toxine) dans la veine de l'oreille. Il reçoit de plus deux centimètres cubes de collargol. Le 22 mars, poids 2 kilog. 110; le 25, 1 kilog. 960; le 27, 1 kilog. 990; le 29, 1 kilog. 850. Sacrifié le 29 mars.

Pas de lésion ni macroscopique ni microscopique du foie. Pas de prolifération notable de l'endothélium.

LAPIN noir, 2 kilog. 330.

Reçoit le 20 mars dans la veine de l'oreille 2 centimètres cubes de même solution (une goutte de toxine), collargol; le 22, 2 kilog. 220; le 25 2 kilog. 160, collargol; le 27, 2 kilog. 180; le 29, 2 kilog. 070. Sacrifié le 29.

Foie un peu augmenté de volume, rouge, congestionné, ramolli.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Le lobule a conservé son ordination normale, quelques cellules en dégénérescence : les cellules de Kupffer sont normales par leur

nombre et leur aspect, sclérose jeune et infiltration de l'espace de Kiernan.

LAPIN gris, 2 kilog. 140.

Ce lapin reçoit le 20 mars dans la veine de l'oreille 4 centimètres cubes de la même solution (2 gouttes de toxine), collargol. Le 22 mars, 1 kilog. 960; le 25 1 kilog. 870. Il meurt le 26, autopsie le 27.

Foie gros très congestionné, tacheté, un peu dur par places : rein également augmenté de volume, cœur gros et ramolli. Poumons congestionnés aux bases. Congestion des viscères abdominaux.

À l'examen microscopique, hémorragies intraparenchymateuses très étendues, les travées parenchymateuses sont dissociées par places et présentent des lésions de dégénérescence graisseuse, voire même de nécrose. On ne retrouve pas de cellules endothéliales, légère sclérose des espaces de Kiernan.

LAPIN gris femelle, 3 kilog. 860.

Reçoit le 25 mars 12 gouttes de la toxine et du collargol, meurt le 27 mars.

Tous les organes sont congestionnés, le foie est gros, d'aspect tigré, il est mou et saigne abondamment à la coupe; il est difficile d'en isoler un fragment pour l'examen histologique.

À l'examen microscopique dislocation complète du lobule, nécroses cellulaires nombreuses.

LAPIN gris, 1 kilog. 860.

Reçoit, le 14 septembre, 10 gouttes d'une toxine diphtérique très virulente (11 gouttes tue le lapin en 48 heures), collargol. Le 15, agitation très marquée; le 16, poids 1 kilog. 690; le 17 mort.

À l'autopsie foie congestionné, ramolli, mêmes lésions histologiques que le lapin précédent.

LAPIN gris, mâle, 1 kilog. 920.

Reçoit, le 14 septembre, 5 gouttes de la même toxine, collargol; 16 septembre, 1 kilog. 645; le 17, mort.

Mêmes lésions macroscopiques et microscopiques.

LAPIN gris.

Reçoit, le 4 mars, 2 centimètres cubes d'une culture de bacilles diphtériques sur bouillon datant de 48 heures, 2 centimètres cubes de collargol; le 6 mars, 2 kilog. 180, collargol; le 8 mars, 2 kilog. 290; 9 mars, 2 kilog. 280.

Pas de lésion macroscopique ni microscopique, sinon une hypertrophie légère de quelques cellules endothéliales.

LAPIN gris, a reçu 1 centimètre cube de collargol; prélèvement d'un fragment de foie, puis injection intraveineuse d'un centimètre cube de sérum antidiphthérique, sacrifié trois jours après. *L'aspect des coupes est absolument analogue sur les deux fragments.*

Cheval producteur de sérum à l'Institut Pasteur.

Nous avons pu étudier un fragment de ce foie grâce à l'obligeance de M. le docteur A. Pettit.

A l'examen histologique on constate une légère prolifération de l'espace de Kiernan. Le lobule a conservé son ordination normale, les cellules hépatiques se colorent bien, les noyaux sont normaux. Les cellules sont même en hyperactivité fonctionnelle, comme le montre leur surcharge pigmentaire.

Les travées hépatiques sont séparées par les cellules endothéliales très nombreuses (leur nombre est assez voisin de celui des cellules hépatiques), elles sont en général plutôt petites, mais très richement anastomosées et affectent par places une disposition en réseau.

Deux lapins sont mis en expérience le 25 septembre :

1^{er} lapin, femelle, noire et blanche, 1 kilog. 890;

2^e lapin, mâle, gris, 2 kilog. 040.

Les deux lapins reçoivent chacun 10 centimètres cubes de sérum antidiphthérique de l'Institut Pasteur en injection hypodermique.

Le 2 septembre, ils sont pesés à nouveau.

Lapin noir et blanc, 1 kilog. 620.

Lapin gris, 2 kilog. 220.

Ils reçoivent ce même jour 1 centimètre cube de collargol et une goutte de toxine diphthérique extrêmement virulente (2 gouttes tuent le lapin en 48 heures).

30 septembre, lapin noir et blanc, 1 kilog. 320.

Lapin gris 2 kilog. 220.

Le 7 octobre, lapin noir et blanc, 1 kilog. 790.

Lapin gris 2 kilog. 150.

Le 9 octobre, le lapin noir et blanc reçoit une goutte de toxine, puis du collargol. Le 11 octobre, lapin noir et blanc, 1 kilog. 610.

Lapin gris 1 kilog. 940.

Les deux animaux sont sacrifiés le 15 octobre, après l'injection intra-veineuse du collargol.

A l'autopsie, pas de lésion macroscopique appréciable du côté du foie

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Lapin noir et blanc, pas de sclérose des espaces portes, dilatation des capillaires veineux intralobulaires, les cellules de Kupffer sont augmentées de nombre et de volume : les formes lobuleuses se rencontrent en assez grand nombre, quelques plasmodes arrondies. Les cellules hépatiques ont presque toutes conservé leur ordination et leur structure normale.

Lapin gris. Chez ce lapin, mêmes lésions en général, mais réaction beaucoup plus marquée de l'endothélium, les cellules de Kupffer sont globuleuses, et se réunissent souvent pour former de grosses plasmodes arrondies rappelant le type des cellules géantes. Il est intéressant de rapprocher de ces faits expérimentaux des pièces d'autopsie provenant d'enfants qui ont succombé à la diphthérie.

OBSERVATION I.

Enfant de cinq ans mort du croup ayant reçu 40 centimètres cubes de sérum antidiphthérique. Pas de lésion macroscopique appréciable du foie.

Examen histologique.

Pas de sclérose appréciable, peu de lésions du parenchyme, mais le lobule est dissocié par une dilatation énorme des capillaires. Les cellules endothéliales très grosses forment des fils anastomosés qui se ramifient, quelques éléments même se mettent en travers du vaisseau; la nature endothéliale de ces formations est démontrée par leur forme, leurs connexions que certaines d'entre elles affectent encore avec la travée, par leur noyau ovalaire, par leurs enclaves assez fréquentes. On peut saisir du reste toutes les transitions entre une cellule de Kupffer en position normale et les éléments constitutifs de cette travée; en bien des points le paren-

chyme est morcelé en îlots de 3, 4, 5 cellules, parfois même, il existe une sorte de sclérose endothéliale monocellulaire.

OBSERVATION II.

Enfant, ayant succombé à une myocardite diphtérique ayant reçu 40 centimètres cubes de sérum.

Les lésions macroscopiques et microscopiques rappellent celles de la pièce précédente.

OBSERVATION III.

Angine diphtérique hypertoxique avec cou proconsulaire, néphrite myocardique, ayant succombé au quatrième jour de sa maladie (quelques heures après son entrée à l'hôpital). A l'autopsie, dégénérescence granulo-graisseuse des cellules parenchymateuses, mais en certains points où l'organe est mieux conservé, on peut noter une certaine prolifération de l'endothélium vasculaire dont les cellules sont moins bien développées et présentent même parfois des lésions dégénératives.

La cellule de Kupffer semble donc jouer un certain rôle dans l'immunisation contre le bacille ou plutôt contre la toxine diphtérique; en effet, elle prolifère chez des animaux naturellement immunisés et elle a pu entrer en prolifération et en réaction chez des lapins immunisés par le sérum antidiphtérique.

V

INTOXICATIONS DIVERSES

INTOXICATION ABSINTHIQUE.

L'absinthe a été donnée en inhalations suivant le dispositif imaginé par Nattan-Larrier.

Le lapin est placé sous une cloche, qui est assujettie à une plaque de verre dépoli au moyen de paraffine fondue. Le bouchon de la cloche est traversé par deux tubes coudés, le premier en communication avec un barboteur rempli d'essence d'absinthe, le

second avec une trompe à eau. L'animal est soumis ainsi à une série de séances très courtes pour commencer, plus longues les jours suivants.

Lapin gris, 2 kilog. 055, reçoit le 12 avril un centimètre cube de collargol, puis est placé pendant cinq minutes sous la cloche où circulent des vapeurs d'absinthe. Le 13 avril il y reste 10 minutes, le 16, 15 minutes, collargol, poids 1 kilog. 920. Les jours suivants il y reste un quart d'heure à 20 minutes. Le 18 avril, 1 kilog. 820; le 23, 1 kilog. 810; le 26, 1 kilog. 800.

A l'autopsie, légère fibrose des espaces de Kiernan, légère sclérose séparant incomplètement quelques lobules. Parenchyme normal, cellules de Kupffer nombreuses, beaucoup de formes arrondies, quelques plasmods à type de cellules géantes.

Chien rendu apeptique par le gastrolysine.

(Thèse de Français, chien A.)

Examen histologique d'un fragment de foie dû à l'obligeance de notre collègue Français.

Pas de sclérose des espaces portes, pas de lésion lobulaire marquée, mais le lobule est dissocié par de nombreuses cellules de Kupffer allongées, de volume variable, anastomosées par places et morcelant les travées hépatiques; l'aspect général rappelle celui des lapins intoxiqués par de petites doses de toxine pyocyannique.

La nicotine et l'ergotinine, données par voie veineuse périphérique ou portale, se sont montrées sans action sur l'endothélium.

TROISIÈME PARTIE

PARTIE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

PATHOLOGIE EMBRYONNAIRE.

Chez le fœtus, l'endothélium vasculaire fait partie intégrante de l'appareil myéloïde du foie : il importe donc de ne pas séparer son étude de celle de l'hématie nucléée et du myélocyte. Les myélocytes réagissent peu chez l'enfant nouveau-né, car à l'état normal on n'en retrouve plus à la naissance (Nattan-Larrier), tandis que les globules rouges subsistent encore quelques jours après la naissance.

Le fait le plus courant, durant la vie fœtale, semble consister dans la multiplication des hématies nucléées, mais encore cette réaction n'est perceptible que par comparaison avec un fœtus normal de même âge. Nattan-Larrier a publié dans sa thèse l'examen histologique du foie de deux nouveau-nés dont les mères avaient succombé à des infections générales.

Le premier cas intéresse un fœtus de six mois et demi dont la mère était atteinte de fièvre typhoïde prolongée.

« Les éléments basophiles étaient peu nombreux, les mégakaryocytes n'étaient pas en prolifération, mais les capillaires hépatiques étaient surdistendus par un nombre considérable de globules rouges nucléés. Ces globules rouges nucléés se présentaient le plus souvent sous la forme de mégalo blastes. Les normoblastes étaient relativement peu nombreux... Au niveau des chambres d'incubation, le nombre des hématies nucléées était également

considérable : il existait de nombreux globules rouges en karyokinèse.

OBSERVATION. — Enfant né à terme à la suite d'une infection pneumococcique prolongée de la mère.

La réaction est encore plus complexe. « Les îlots globulo-formateurs du foie sont augmentés de nombre, volumineux : ils montrent en abondance des mégalo-blastes mêlés à quelques normoblastes. Les noyaux de ces éléments sont en voie de bourgeonnement, les figures de karyokinèse sont peu nombreuses. Les cavités vasculaires contiennent relativement peu de globules rouges nucléés, mais, à côté des globules rouges normaux, on trouve un nombre considérable de polynucléaires neutrophiles et de myélocytes éosinophiles. »

Nattan-Larrier a obtenu des résultats assez analogues chez des cobayes nouveau-nés dont les mères avaient été infectées expérimentalement par du bacille d'Eberth et du bacille de Koch. Nous avons examiné avec lui les foies provenant des nombreuses expériences qu'il avait pratiquées sur des cobayes nouveau-nés dont les mères avaient subi des intoxications chimiques ou microbiennes. Les lésions du fœtus intéressaient particulièrement le parenchyme, parfois les cellules de Kupffer présentaient des lésions dégénératives analogues à celles des cellules hépatiques (fils d'éclampsique, cobaye nouveau-né tuberculeux).

Nos recherches personnelles ont porté sur quelques fœtus et quelques nouveau-nés syphilitiques, dont les foies nous ont été confiés par MM. Tissier, Girault et Fouquet. Nous avons éliminé de cette description un certain nombre de foies atteints de dégénérescence graisseuse généralisée.

Quatre fœtus de sept mois ont pu être étudiés comparativement. Les deux premiers fœtus semblaient normaux, leur foie n'était pas augmenté de poids, et la mère ne présentait aucune lésion spécifique appréciable. La recherche du tréponème pratiquée par Girault était restée négative.

Deux autres fœtus du même âge appartenaient, l'un à une mère nettement syphilitique, l'autre à une mère saine en apparence. Le premier a vécu huit jours, le second est mort-né mais non macéré ;

dans ces deux cas Girault avait retrouvé du tréponème en abondance dans le foie.

Le foie des deux premiers fœtus offrait un aspect identique : les capillaires étaient larges, bien limités, le sang circulant contenait très peu d'hématies nucléées, ces dernières étaient comme parquées dans les chambres d'incubation bien isolées du capillaire ; cet appareil semblait du reste en régression, beaucoup de normoblastes et mégaloblastes se retrouvaient à l'intérieur de macrophages d'aspect endothélial. Enfin, dans les chambres d'incubation, les figures de bourgeonnement et de karyokinèse des hématies étaient tout à fait exceptionnelles.

L'un des fœtus syphilitiques, celui qui était issu d'une mère saine, pesait quinze cent cinquante grammes, le placenta en pesait cinq cents, le foie cent quarante, la rate quinze. Tréponèmes abondants.

A l'examen histologique l'organe a perdu la régularité presque schématique des foies précédents. Les cellules hépatiques sont groupées par quatre ou cinq, en formant des figures irrégulières : au milieu des anfractuosités qui séparent ces îlots cellulaires, les hématies nucléées en grand nombre sont disposées sans aucun ordre apparent. Il est impossible de saisir la lumière d'un capillaire de circulation dont les hématies ne contiennent point de noyaux. Ces îlots globulo-formateurs, mal délimités, renferment en abondance des mégaloblastes et des normoblastes à noyaux bourgeonnants. Tous ces groupements cellulaires sont séparés et incomplètement délimités les uns des autres par de grandes cellules allongées, souvent ramifiées ; ces dernières, très abondantes, ne présentent aucune ordination définie, quelques-unes contiennent des enclaves et peuvent ainsi se rattacher à l'endothélium vasculaire ; pour les autres cette origine endothéliale semble plus douteuse. Enfin les figures de macrophagie sont beaucoup plus rares que dans les foies précédemment étudiés. L'appareil myéloïde semble donc offrir une très grande activité.

Le second fœtus, né à sept mois, mort huit jours après sa naissance, pesait seize cent soixante grammes : son placenta pesait quatre cent cinquante, son foie quatre-vingt-cinq, sa rate trente-deux ; nombreux tréponèmes dans le foie.

Le foie est différent du précédent : sa disposition est toujours irrégulière, mais les capillaires de sang circulant sont bien développés, même dilatés, et contiennent peu d'hématies nucléées. Les hématies nucléées forment encore des îlots irréguliers, mais, contrairement à l'observation précédente, les hématies à noyaux bourgeonnants sont très peu nombreux. Les cellules hépatiques se disposent tantôt en îlots, tantôt en travées anastomosées : les cellules de Kupffer très nombreuses et très développées se réunissent en certains points en un véritable réticulum.

Une troisième observation est relative à un foie syphilitique appartenant à un fœtus né à terme. Les tréponèmes y ont été retrouvés en grande abondance par Fouquet.

L'îlot globulo-formateur n'existe plus, et l'organe rappelle dans son ensemble le type décrit par Ménétrier et Rubens-Duval. Ce sont également des petits blocs de cellules, dont les éléments fusionnés peuvent rappeler l'aspect d'une cellule géante. Ces travées sont entourées par un endothélium très ramifié, qui forme autour d'elles comme un vaste réseau : l'endothélium, indivis par places, présente en certains points des cellules de Kupffer tout à fait typiques.

Il est intéressant de rapprocher de ces foies la pièce suivante due à l'obligeance de notre ami le docteur Pautrier. Il s'agit d'un malade mort d'anémie syphilitique intense (1 500 000 hématies) au cours de la période secondaire.

A l'examen histologique on constate une légère fibrose de l'espace porte. Les travées hépatiques ont conservé leur ordination, et présentent de la surcharge pigmentaire. Dilatation des capillaires, prolifération de l'endothélium avec multiplication des cellules de Kupffer et augmentation considérable de leur volume : donc réaction endothéliale assez intense.

Il nous a été encore possible, grâce à l'obligeance de notre collègue Milhit, d'examiner les foies de quatre chimpanzés syphilitiques de l'Institut Pasteur. Les trois premiers, parmi lesquels Edwige et Rosalie, offraient surtout de la dégénérescence granulo-graisseuse du parenchyme hépatique.

Chez le quatrième, Aglaé, dont la survie a été plus longue, la

réaction endothéliale était très marquée et affectait par places une disposition d'apparence réticulée; ce fait avait déjà été consigné par Milhit dans son mémoire sur le foie syphilitique.

En résumé, il semble que les infections et intoxications du fœtus ont une prédilection marquée pour le parenchyme; cependant l'appareil myéloïde du foie est susceptible à son tour d'entrer en réaction: les hématies nucléées et les myélocytes paraissent être plus souvent en cause surtout chez le fœtus jeune; mais se sont là des lésions difficiles à apprécier en raison des modifications extrêmes de l'appareil myéloïde suivant l'âge du fœtus; il faudra donc toujours se reporter à un fœtus normal du même âge.

Le type de la réaction est même assez variable pour une même cause, puisque, chez deux fœtus syphilitiques du même âge, les lésions ont été assez différentes, intéressant chez l'un les hématies nucléées, chez l'autre, l'endothélium, de façon prédominante.

PATHOLOGIE DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE.

L'expérimentation a permis de suivre, sur l'animal adulte, la double évolution de la cellule de Kupffer, vers le macrophage et la cellule géante d'une part, vers l'élément interstitiel et fibroblastique d'autre part.

La première évolution est difficile à saisir sur le foie humain, car les stades de transition font défaut; au contraire, la seconde évolution peut se retrouver dans l'hépatite interstitielle intralobulaire dont le terme extrême est représenté par la cirrhose monocellulaire.

Dans ces hépatites il est intéressant de noter la dissociation fréquente entre le degré des lésions du lobule et celui des lésions de l'espace porte: il semble qu'il y ait là deux parties, deux éléments différents qui réagissent pour leur propre compte. Ce fait avait déjà frappé Gastou qui, dans sa thèse, décrit certaines lésions du lobule auxquelles il donne le nom de capillarites, de sclérose capillaire péricellulaire: cette lésion « sépare des groupes de trois à cinq cellules ou forme un réticulum dont les mailles sont comblées par les fragments de cellules nécrosées et des cellules embryonnaires ».

Gastou avait encore remarqué la parallélisme qui existait entre cette sclérose péricellulaire et le trajet des capillaires veineux. Plusieurs planches qui schématisent cette disposition rappellent de très près les figures que nous avons nous-mêmes obtenues. Sur plusieurs de nos coupes, qu'il a eu l'amabilité d'examiner avec nous, Gastou a retrouvé les lésions de *capillarite*, de *sclérose capillaire* qu'il avait observées lui-même et qu'il avait été tenté de rapporter à l'endothélium. Voici du reste un passage de sa thèse : « Parois des veines sus-hépatiques constituées par des cellules vitreuses. De la veine partent des trainées rosées conjonctives de plus en plus minces et qui ne semblent être autre chose que les parois des capillaires hypertrophiées. Ces travées entourent les cellules en formant un véritable tissu réticulé. »

Il semble que l'on puisse avec quelque vraisemblance rapprocher de ces faits la *sclérose pénicillée* décrite par Parmentier dans le foie cardiaque. Cet auteur a été également frappé par le contraste existant entre la prolifération conjonctive intralobulaire et l'intégrité relative des espaces de Kiernan. Enfin, dans son mémoire récent sur la syphilis hépatique, Milhit voyait dans la cirrhose interstitielle congénitale du foie une dissociation du lobule par un tissu dont la distribution se rapprochait à tel point de celle des capillaires, qu'il supposait, sans pouvoir l'affirmer, l'intervention de l'endothélium vasculaire : les figures du mémoire semblent bien en faveur de cette conception.

Les foies qui nous ont servi dans cette étude provenaient principalement de tuberculeux à évolution rapide, de sujets atteints de broncho-pneumonie, de pneumonie franche, de pneumonie caséuse : ces lésions rapides, de même que quelques infections générales sans prédominance hépatique, se sont montrées particulièrement favorables à l'étude des phases initiales de la réaction de l'endothélium intralobulaire.

Le foie, qui se prête le mieux à cette étude est celui d'un enfant de quatre ans qui a succombé rapidement à une pneumonie caséuse. C'est sur ces coupes qu'ont été prises les figures ci-jointes dessinées à la chambre claire.

Au faible grossissement, pas de sclérose des espaces portes,

mais, en revanche, les cellules hépatiques sont dissociées par groupes de trois, quatre, cinq, six éléments, par un tissu d'apparence réticulée.

A un grossissement plus fort on remarque encore mieux cette dislocation du lobule dont les cellules, bien conservées en certains points, présentent à d'autres des lésions de dégénérescence granulo-graisseuse très manifestes. Les cellules du réticulum sont des éléments allongés, tantôt isolés, tantôt juxtaposés, tantôt anastomosés. Leur forme essentiellement plastique semble se mouler sur les îlots adjacents, souvent elles sont réunies les unes aux autres par des filaments minces qui font corps avec elles : ce réticulum, cellules et réseau, ne prend pas franchement le van Gieson, mais par ce réactif il se colore en une teinte neutre tirant sur l'orangé.

Plusieurs caractères permettent de rattacher à l'endothélium ce réseau intralobulaire.

1° Le noyau souvent ovalaire, fortement basique, d'aspect souvent homogène, contraste avec les karyosomes nettement visibles des cellules hépatiques, le noyau régulièrement arrondi du lymphocyte, le noyau clair de la cellule embryonnaire.

2° Beaucoup de ces cellules renferment des enclaves variées, hématies, leucocytes, débris cellulaires, tous caractères qui différencient nettement ces cellules de fibroblastes définitifs.

3° Il est facile de suivre l'évolution de la cellule endothéliale vers la cellule du réticulum.

La cellule endothéliale, d'aspect typique, se rencontre encore en certains points, adhérente à la travée épithéliale. Elle s'en détache le plus souvent par son corps, tandis que ses deux extrémités restent encore en contact avec la travée hépatique : cet aspect rappelle celui des fibres de second ordre du myocarde.

Le décollement se poursuit, se complète, et la cellule se trouve encore dans la lumière du vaisseau en continuité avec l'endothélium indivis ou avec des cellules endothéliales encore accolées à la travée parenchymateuse. Ce décollement se propage d'une cellule à l'autre, assez souvent, des anastomoses s'établissent d'un bord à l'autre du capillaire et ainsi se trouve formé le réticulum cellulaire

dont les éléments sont encore reconnaissables à leurs enclaves et à leurs caractères cytologiques particuliers.

Ces foies, ainsi dissociés par l'endothélium, offrent quelque analogie avec la glande fœtale, et cette réaction représenterait peut-être un retour à l'état embryonnaire. Cette endothélialite, nette aux points où les cellules hépatiques sont bien conservées, perd son aspect typique dans les régions où le parenchyme présente des lésions dégénératives graves.

Les observations qui suivent montrent des lésions très voisines des précédentes :

Marie L., onze mois, eczéma de la face, broncho-pneumonie, ayant succombé le lendemain de son entrée à l'hôpital Trousseau.

Peu de modifications macroscopiques. A l'examen histologique, pas de sclérose des espaces de Kiernan, le lobule est encore disloqué en petits blocs par une prolifération interstitielle de même caractère et de même ordre que dans le foie précédent : toutes les transitions entre la cellule de Kupffer typique et la cellule du réticulum se retrouvent encore sur cette coupe. Un fait caractérise ce foie, c'est l'état particulièrement ramifié de l'endothélium tantôt cellulaire, tantôt anhiste qui constitue dans son ensemble un stroma réticulaire parfait.

A. C., six mois, broncho-pneumonie.

Pas de sclérose, aspect lobulaire du foie assez bien conservé, dilatation des capillaires. Dislocation des travées en groupes de quelques cellules entourées par l'endothélium : ce dernier présente de loin en loin des cellules de Kupffer typiques, et parmi elles un grand nombre d'éléments macrophagiques. Ces cellules continuent souvent le ruban endothélial, tantôt elles lui sont appendues comme un champignon à son mycélium. Beaucoup de cellules hépatiques présentent de la dégénérescence vacuolaire.

Andrée P., pneumonie caséuse, suppurations multiples.

L'enfant entre dans le service du docteur Netter le 4 juillet 1907, avec une température de 39 degrés ; elle tousse depuis 10 jours, elle est très oppressée, pas de point de côté, pas de vomissements, légère diarrhée. A la base droite on perçoit de la matité, du souffle et des râles crépitants, le diagnostic posé est celui de pneumonie franche : l'évolution

ultérieure semble tout d'abord confirmer ce diagnostic. La température monte le lendemain à 40 degrés, puis à 40,5. Le 17 la crise semble se produire, la température baisse à 38 degrés, le 18 à 37,5.

Cependant la défervescence n'était pas franche, la température remonte peu à peu, pour atteindre 40 le 20 juillet; aucune pleurésie, aucun nouveau foyer n'expliquaient cette réascension. Au cours des différents examens l'enfant poussait des cris dès que l'on touchait l'épaule gauche. La palpation révèle en ce point un certain empâtement de l'articulation : la ponction à la seringue de Pravaz ramène un pus verdâtre et épais.

Lorsque l'enfant criait, la turgescence du corps thyroïde devenait apparente, et on percevait sur le lobe gauche une fluctuation, la ponction pratiquée en ce point ramenait encore le même liquide.

Nulle part la peau ne présente d'altération qui puisse faire soupçonner une suppuration sous-jacente, et cependant un examen systématique montre les suppurations analogues à la région cubitale gauche antérieure, à la face antéro-latérale de la jambe droite. Ces abcès sont incisés et drainés par M. Rieffel, mais, malgré l'opération qui eut lieu le 22, l'enfant meurt le 30. A l'autopsie la suppuration thyroïdienne forme une vaste nappe purulente infiltrée entre les masses musculaires de la région antérieure du cou; un foyer de pneumonie caséeuse occupait la base droite : foie augmenté de volume légèrement grasseux.

Le pus des abcès donnait, à l'examen direct et sur culture, une sorte d'entérocoque voisin du pneumocoque mais plus gros, et à chaînettes un peu différentes. Les premières souris mouraient en quatre jours, les autres survivaient; enfin les cultures sur gélose étaient plus abondantes et plus fournies que celles du pneumocoque.

A l'examen microscopique, dégénérescence granulo-graisseuse et même nécrose des cellules hépatiques. Aux points les moins lésés, les travées hépatiques sont encore très écartées les unes des autres, et même morcelées par des réseaux de cellules endothéliales; ces dernières sont très augmentées de volume et présentent en grand nombre des figures de phagocytose et de macrophagie.

X., deux ans; coqueluche, tuberculose.

Le foie peu modifié n'offre pas de sclérose des espaces portes, dilatation des capillaires et conservation de la structure lobulaire du foie.

Au fort grossissement, les travées cellulaires assez bien conservées par places sont morcelées dans d'autres, et présentent sur

certain points des lésions dégénératives très manifestes. L'endothélium, desquamé dans son ensemble, offre des cellules de Kupffer très nombreuses qui arrivent souvent à cerner de petits groupements cellulaires. Beaucoup d'entre elles renferment à leur intérieur plusieurs hématies ou leucocytes phagocytés, encore reconnaissables au milieu d'une vacuole. Parfois, au voisinage de cellules hépatiques soit normales, soit dégénérées, la cellule de Kupffer offre des lésions dégénératives très prononcées (dégénérescence granulo-graisseuse, amorphisme complet du protoplasma).

X. : Coqueluche et broncho-pneumonie ; quatre ans.

Pas de sclérose de l'espace de Kiernan. L'aspect général du foie est encore bien conservé dans son ensemble. La dilatation des capillaires existe seule, sans morcellement appréciable de la travée hépatique : cette dernière, exceptionnelle, n'existe qu'au point où les cellules hépatiques sont bien conservées.

Ailleurs, les cellules hépatiques sont difficiles à distinguer les unes des autres, un grand nombre d'entre elles sont en dégénérescence granulo-graisseuse, vacuolaire. Dans ces parties très lésées, les cellules de Kupffer sont petites, étiolées, difficilement perceptibles ; elles présentent peu de figures d'activité cellulaire ; quelques-unes ont un aspect tuméfié, mais leur protoplasma prend mal le colorant, ou le prend d'une façon uniforme ; il existe des vacuoles nombreuses mais sans rapport avec la phagocytose.

X., trois ans. Pneumonie (fragment de foie dû à l'obligeance de notre collègue Lévi-Frankel).

Pas de sclérose. Nombreux îlots de dégénérescence granulo-graisseuse sans topographie bien précise. En ces points les cellules hépatiques ne peuvent être distinguées les unes des autres, les cellules de Kupffer sont difficiles à voir. Vers la lisière de ces régions, au point où elles confinent aux parties saines, on peut voir, au voisinage d'une travée en pleine dégénération, des cellules hépatiques encore bien conservées. D'autres points, beaucoup moins touchés, montrent une dilatation marquée des capillaires, un morcellement de la travée par les cellules de Kupffer très nombreuses et très développées, en pleine activité macrophagique. Ces dernières se présentent parfois à l'état isolé, plus souvent elles sont réunies

par des rubans d'endothélium indivis; souvent aussi elles se placent bout à bout pour former une plasmode sinueuse.

Julienne D., huit ans; pyohémie.

L'enfant entre le 1^{er} juillet à l'hôpital Trousseau dans le service du docteur Netter dans un état de prostration extrême. Au dire des parents, le début de l'affection remonterait à quinze jours, il aurait été marqué par un abcès dentaire. A son entrée le facies est exsangue, la prostration très marquée et cependant l'enfant répond assez bien aux questions qu'on lui pose. L'haleine est horriblement fétide et, à l'examen de la bouche, on remarque un œdème assez considérable du maxillaire inférieur; la canine et la première prémolaire gauche sont déchaussées, la moindre pression à ce niveau est extrêmement douloureuse.

Congestion des deux bases, le cœur est sourd et arythmique, le foie dépasse d'un travers de doigt le rebord costal, la rate également débordante est facilement sensible à la palpation, surtout pendant les grandes aspirations. La température est à 40°,4. On pratique une injection intra-veineuse de collargol de 10 centigrammes.

Le lendemain l'enfant est inerte, cyanosée, ne répond plus aux questions : raideur très marquée, cri hydrencéphalique, pouls petit, incompatible, respiration fréquente. Au-dessous du sterno-cléido-mastoïdien, on constate une saillie molle et fluctuante, la ponction ramène un pus fétide, de couleur brun sale. L'enfant meurt dans l'après-midi.

A l'autopsie, carie du maxillaire, fusée purulente ayant décollé le sterno-cléido-mastoïdien, gros ganglions du creux sus-claviculaire. Les poumons présentent des abcès métastatiques en grand nombre, foyers d'infarctus : un petit foyer tuberculeux à gauche accolé à un gros ganglion tuberculeux, adénopathie des ganglions trachéo-bronchiques, dont plusieurs sont en état de dégénérescence caséuse. Nombreux abcès sous-capsulaires au niveau du rein, abcès métastatiques de la rate. Ménin gite purulente avec adhérence.

Le foie pèse sept cent soixante-dix grammes, pâle, de consistance à peu près normale.

A l'examen histologique, épaissement des espaces de Kiernan, dilatation des capillaires intralobulaires qui sont occupés par un grand nombre de cellules de Kupffer à l'état d'activité : la disposition et les rapports de ces dernières sont absolument comparables à celles de la coupe qui a servi de type à notre description. Quelques cellules hépatiques en état de dégénérescence vasculaire.

Henri. Huit ans, fièvre typhoïde, érythème infectieux ayant amené la mort.

Peu de lésions macroscopiques. A l'examen histologique, pas de sclérose des espaces de Kiernan, dislocation du lobule en blocs de quelques cellules, environnés par l'endothélium : ce dernier forme un réseau complet constitué par de la substance endothéliale indivise et des cellules de Kupffer parfaitement typiques.

X. Quatre mois; tuberculose massive du poumon.

A l'examen histologique du poumon, lésion d'endothélialite très nette rappelant de très près celle du foie qui a servi de type à notre étude.

Lucien. Quatre ans; anémie très intense, tuberculose.

A l'autopsie, le foie pesait 760 grammes.

A l'examen histologique, lésions dégénératives très fréquentes des cellules du parenchyme : les capillaires sont comblés par un lacis endothélial très richement anastomosé et présentant des cellules de Kupffer très grosses et en pleine activité macrophagique. Dans les mailles de ce réseau se rencontrent des leucocytes, des hématies nucléées dont quelques-unes en voie de division. Il semble donc qu'il y ait là un retour à l'état embryonnaire avec un réticulum endothélial et des hématies nucléées.

Diabète pancréatique et tuberculose.

Dans deux cas il nous a été donné d'examiner le foie de malades diabétiques ayant succombé à la tuberculose; les lésions de ces deux sujets étaient à peu près analogues :

1° Malade âgé de vingt ans entre dans le service du professeur Dieulafoy pour un diabète pancréatique très intense qui aurait débuté à la suite d'un traumatisme. Ramollissement tuberculeux des deux sommets.

Examen histologique du foie; dilatation énorme des capillaires hépatiques; les travées hépatiques sont très amincies. Les cellules de Kupffer dont beaucoup contiennent des granulations sont très longues et souvent anastomosées entre elles; elles se réunissent en arabesques qui découpent le lobule et le fragmentent par places en îlots paucicellulaires. Les enclaves de ces cellules réticulaires prouvent bien leur nature endothéliale.

2° OBSERVATION DU DOCTEUR LION DANS LA THÈSE DE SEIBEL (résumé).

Le nommé L... âgé de 49 ans, serrurier, entre au mois de mai 1904 à la Pitié, salle Rostan. A toujours consommé une assez grande quantité d'alcool.

A 43 ans il éprouva un jour des frissons et du vertige qui l'obligèrent à s'aliter : quelques jours après apparut un ictère qui devint progressivement très intense et dura environ un mois. Le foie était douloureux, ce qui nécessita des applications calmantes. Les urines très foncées contenaient de l'albumine et du sucre. La fièvre accompagna l'ictère pendant toute sa durée.

Trois mois après le début de cette affection, le malade se sentant mieux, et se croyant complètement guéri, reprend son travail.

Pendant les deux années qui suivirent, sa santé fut bonne et il ne remarqua rien d'anormal dans son état. Mais au bout de ce temps, c'est-à-dire il y a environ quatre ans L... remarqua qu'il urinait davantage, le volume de ses urines atteignait cinq ou six litres, l'analyse faite en ce moment a décelé 50 grammes de glycose par litre et des traces d'albumine. Le malade est atteint de polydipsie et de polyphagie. L... mange beaucoup, mais il digère mal, il éprouve des sensations de pesanteur à l'épigastre après les repas.

Il a des pituites le matin, mais pas de vomissements alimentaires, ni d'hématémèses. Les selles sont régulières et colorées. Il entre à l'hôpital de Châlons, y reste trois mois, puis vient à Paris et se fait admettre dans le service de M. Dieulafoy à l'Hôtel-Dieu, où il fait un séjour de quatre mois.

On le met à un régime composé de pommes de terre, de viandes et légumes verts. Il sort amélioré : mais à sa sortie ses urines renferment encore 25 grammes de glycose par vingt-quatre heures.

Cependant son état de santé lui permet de travailler pendant dix-huit mois, époque à laquelle les symptômes de diabète reparaissent d'une façon intense et le poussent à le faire admettre de nouveau à l'hôpital de Châlons, où il reste encore trois mois. Sorti en février 1903, il vient à Paris où il mène une existence assez misérable. Il perd 15 livres depuis sa sortie de l'hôpital de Châlons jusqu'à sa rentrée à la Pitié, où il occupe le n° 10 de la salle Rostan.

L... présente sur son thorax des croûtes rouges d'eczéma, qu'il dit avoir depuis longtemps.

L'appétit est bon, les digestions faciles, mais L... est généralement constipé. La limite supérieure de l'estomac est au niveau du sixième espace intercostal, sa limite inférieure est à deux travers de doigt au-dessus de l'ombilic.

Le foie est petit, sa limite supérieure est à trois travers de doigt au-

dessous du mamelon, son bord inférieur ne dépasse pas le rebord des fausses côtes.

Les réflexes sont normaux. Les bruits du cœur sont normaux et réguliers. Le malade a tous les soirs 38 degrés.

L'auscultation du poumon permet de constater au sommet gauche une diminution du murmure du vésiculaire.

Le 4 mai. — Ses urines contiennent 190 grammes de glycose.

Le 17 mai. — L... a une légère hémoptysie. Les signes de tuberculose s'accroissent de jour en jour.

On entend des râles sous-crépitaux en arrière et des craquements dans la fosse sus-épineuse gauche en arrière.

Le 28 mai. — Il y a 373 grammes de glycose.

Il meurt le 6 juillet par suite des progrès d'une tuberculose pulmonaire rapide.

A l'examen histologique le foie présente encore la dilatation des capillaires veineux, les cellules hépatiques sont surchargées de pigment ferrique. Prolifération très marquée de l'endothélium avec augmentation du nombre et du volume des cellules de Kupffer, par places aspect de cirrhose insulaire paucicellulaire.

Pneumonie chez un alcoolique (observation clinique due à l'obligeance de MM. les docteurs Dupré et Crouzon).

Un homme de 47 ans est envoyé à l'infirmerie spéciale du dépôt comme aliéné (il avait tenté de mettre le feu à son logement). En l'examinant le docteur Dupré fut frappé de son état adynamique : il l'ausculte, et trouve une pneumonie de la base gauche ; le malade entre dans le service du professeur Dieulafoy où il succombe quinze jours après d'une pleurésie purulente matapneumonique.

Au point de vue anatomo-pathologique, cette observation mérite d'être rapprochée des précédentes : légère sclérose des espaces de Kiernan ; dilatation des capillaires avec prolifération de l'endothélium et des cellules de Kupffer qui forment par places un réseau continu : ce réseau isole encore de la travée des petits groupes cellulaires qui l'entourent complètement ; l'origine endothéliale de tous ces éléments est encore facile à démontrer.

Ictère grave (pièce due à l'obligeance de notre collègue le docteur Ribot).

Jeune femme présentant un goitre exophtalmique, ayant succombé à un ictère grave subit.

A l'autopsie dislocation du lobule par des cellules de Kupffer très ramifiées et très nombreuses qui se colorent en rouge violacé par le van Gieson; quelques-unes d'entre elles contiennent des enclaves. En certains points de sclérose, la prolifération porte sur des cellules allongées et anastomosées tout à fait analogues aux cellules de Kupffer du lobule : la disposition de ces nappes est souvent très irrégulière et ne semble point coïncider avec les espaces portes.

L'origine endothéliale de ces éléments paraît probable sans pouvoir être démontrée d'une façon absolue. Cependant, ces îlots de sclérose renferment souvent à leur intérieur des cellules hépatiques atrophiées réunies en pseudo-plasmodes qui semblent bien plaider en faveur de la nature kupfférienne de la sclérose environnante.

On peut rapprocher de nos observations un certain nombre d'autres *dues presque toutes à Gastou*.

Fièvre typhoïde.

Observation Neveu.

Dilatation des veines sus-hépatiques et portes, endo- et péri-phlébite biveineuse avec thrombose. Nodules embryonnaires infectieux et noyaux nécrotiques. Capillarite (sclérose capillaire intercellulaire).

Observation Hattareire.

Périhépatite, infiltration embryonnaire des conjonctives portales et péri-sus-hépatique. Sclérose capillaire intercellulaire. Cellules mal colorées avec granulations graisseuses dans tout le lobule et noyau peu apparent.

BRONCHO-PNEUMONIES.

Observation 32, salle Aran, n° 4. — Broncho-pneumonie chez un alcoolique. Lésion mitrale. Reins scléreux.

Foie rose jaune. Surface irrégulière. Tissu dur, résistant. Coloration uniforme à la coupe. Pas muscade. Dimensions : 0,28, 0,16 et 0,08. Poids 1 800 grammes.

Examen histologique. — La lobulation péri-sus-hépatique nette un peu d'augmentation du tissu conjonctif périportal sans néoformations.

tion de canalicules biliaires. Rien à noter dans l'arrangement des travées de cellules hépatiques, notamment pas d'évolution nodulaire.

Pas de trace de néoplasme.

1/7. On peut distinguer à ce grossissement un certain nombre de nouveaux détails.

1° Espaces portes. — Le tissu conjonctif est semé d'un grand nombre de noyaux ronds très rapprochés les uns des autres et masquant presque entièrement les canaux biliaires de cet espace. Ceux-ci ne paraissent pas lésés.

Les veines portes portent par places des traces d'endophlébite n'allant jamais jusqu'à l'oblitération.

2° Veines sus-hépatiques. — Elles sont saines, à peine un peu d'augmentation de la tunique externe.

3° Tissu conjonctif intralobulaire et capillaire. — Il existe dans la presque totalité du lobule un peu d'épaississement de la tunique des capillaires avec prolifération nucléaire.

Par places cette sclérose s'accroît et vient former des petits îlots de tissu conjonctif qui est chargé de noyaux ronds. Cette tache se continue par des points conjonctifs qui pénètrent entre les travées cellulaires voisines et se continuent avec les vaisseaux capillaires intertrabéculaires.

4° Cellules hépatiques. — Cellules du centre du lobule (sanguin) sont saines : leur noyau se colore normalement. Mais au voisinage des espaces portes on trouve une à deux rangées de cellules qui sont porteuses d'un peu de graisse disposée en grosses gouttes.

Observation 30. — Guths. Broncho-pneumonie.

Veines portes dilatées. Écartement des trabécules. Élargissement des espaces portes qui sont infiltrés de cellules embryonnaires, de même que tous les organes qu'il contient. Les veines portes sont gorgées de sang, à parois épaissies, avec fibrilles conjonctives. Néo-canalicules biliaires. Endo- et périphlébite sus-hépatiques. Sclérose périlobulaire avec tendance à l'évolution nodulaire avec espace porte comme centre. Sclérose capillaire péricellulaire avec cellules embryonnaires et figures karyokinétiques des cellules des parois capillaires. Cellules hépatiques petites avec noyau volumineux.

MÉNINGITE.

Observation 47. — Lugol, 22. Méningite suite de rougeole.

Examen histologique. — 2/2. — Lobulation nette, tissu conjonctif embryonnaire, suit les interstices lobulaires et forme autour des lobules des anneaux.

2/6. — Parois de veine sus-hépatique constituées par cellules vitreuses. De la veine partent des trainées rosées conjonctives de plus en plus minces et qui ne semblent être autre chose que les parois capillaires hypertrophiées et sclérosées. Ces travées entourent les cellules en formant un véritable tissu réticulé.

Les cellules sont pour la plupart en tuméfaction double, d'autres contiennent trois ou quatre noyaux mal colorés.

Endophlébite porte. Endopériartérite hépatique.

TUBERCULOSE.

Observation 79. — Résumé. Granulie pulmonaire.

On trouve encore là, avec une cirrhose annulaire, des lésions de capillarite.

Observation 82. — Lugol, 35. — Tuberculose pulmonaire.

Sclérose intercellulaire. Infiltration embryonnaire totale. Sclérose sus-hépatique. Thrombose et dilatation portes. Les cellules sont cachées par l'infiltration embryonnaire abondante et totale. Pas de néo-canalicules.

Observation 84. — Buisson. — Tuberculose pulmonaire.

Lobulation nette. Dilatation des veines portes. Graisse péri-portale et péri-sus-hépatique. Endo-phlébite sus-hépatique. Capillarite. Périangiocholite et périartérite. Noyaux des cellules proliférés dans la zone moyenne. Cellules tuméfiées, pâles. Quelques-unes avec gros noyaux.

Ces observations montrent les variations de la réaction endothéliale suivant la cause et l'activité des processus pathologiques. Les recherches antérieures des physiologistes, nos expériences personnelles, prouvent cette électivité des cellules de Kupffer pour

certaines toxiques, le maximum de l'activité endothéliale semblant correspondre aux processus à évolution subaiguë.

Les réactions endothéliales intéressent tantôt les cellules de Kupffer isolées, tantôt la plasmode endothéliale dans son entier. Cette distinction est commode au point de vue didactique, puisque ces deux sortes de lésions peuvent coexister sur une même coupe avec des séries de types intermédiaires.

Le premier groupe concerne néanmoins quelques intoxications où la cellule hépatique ne présente que peu ou pas de lésion, et où tout se limite à des altérations dégénératives, de la surcharge graisseuse de la cellule de Kupffer. Deux exemples caractérisent cette série de faits, un cas de dégénérescence graisseuse de la cellule de Kupffer chez une éclampsique (Bar), une intoxication cocaïnique expérimentale chez le cobaye (Gilbert et Carnot). Voici l'observation du professeur Bar.

Primipare, « âgée de dix-neuf ans, enceinte de huit mois environ. Sa grossesse avait évolué sans accident, cependant elle avait depuis plusieurs jours de l'œdème, et, trois jours avant son entrée, elle avait éprouvé une céphalalgie violente. Quand je la vis au moment où elle entrait à l'hôpital elle venait d'avoir trois accès d'éclampsie, le travail était commencé. De midi à deux heures, elle eut trois nouveaux accès, elle succombait à deux heures quarante. Le fœtus était encore vivant, on fit l'opération césarienne, l'enfant naquit en état de mort apparente; on le ranima, mais il se cyanosa et succomba 28 minutes après avoir été extrait ».

« J'ai pu examiner le foie de la mère immédiatement après la mort; il ne présentait nulle part de foyer hémorragique, mais dans toute son étendue on constatait la présence de taches foncées qui tranchaient nettement sur la teinte jaunâtre du parenchyme; je m'attendais à trouver au niveau de ces taches une dégénérescence très notable des cellules hépatiques : il n'en fut pas ainsi. Sur les coupes on voyait seulement de place en place des zones plus claires. En ces points, les cellules étaient plus tassées, leurs noyaux plus vivement colorés, tandis que leur protoplasme était plus pâle; sur les bords de ces zones, on voyait des travées cellulaires où les éléments étaient plus volumineux et avaient un double noyau. Sur

ces points on constatait, dans les préparations traitées par l'acide osmique, que quelques rares cellules hépatiques étaient ponctuées de taches noires, mais les cellules étoilées étaient fréquemment envahies par la graisse. »

Le professeur Bar a décrit des lésions analogues sur le foie d'un fœtus dont la mère avait succombé à l'éclampsie.

Le foie des animaux intoxiqués à la cocaïne par Gilbert et Carnot présentait des altérations du même genre, une surcharge graisseuse localisée électivement aux cellules de Kupffer. Cette surcharge serait d'après ces auteurs en rapport avec le rôle antitoxique de l'endothélium hépatique, et ces faits expliqueraient encore cette constatation de Gley et Eon, que la cocaïne perd plus de la moitié de sa toxicité lorsqu'elle est injectée par voie portale.

Il semblerait donc que la cellule de Kupffer dût être toujours lésée avant la cellule hépatique; ce fait est réalisé dans un certain nombre de cas, souvent les altérations de l'endothélium rappellent celles du parenchyme; mais il ne faudrait pas trop généraliser et tirer de ces observations une loi absolue puisque assez souvent, dans nos coupes, nous avons pu voir des cellules de Kupffer saines accolées à des travées hépatiques dégénérées.

Les réactions d'ensemble de l'endothélium accompagnent, dans la majorité des cas, un parenchyme peu ou point lésé, mais là encore il serait imprudent de généraliser. On peut encore, très schématiquement du reste, considérer deux degrés dans cette réaction en masse.

Le premier degré est caractérisé par la dilatation des capillaires, la desquamation de l'endothélium, la formation de nombreuses cellules de Kupffer en activité phagocytaire et macrophagique.

Le second degré est caractérisé par le développement du réseau endothélial qui dissèque et segmente les travées cellulaires en îlots de quelques cellules; au terme extrême de cette réaction, ces îlots parenchymateux sont noyés dans un épais feutrage endothélial (v. notre cas d'ictère grave).

Ces différentes modalités, réaction unicellulaire, réaction en plasmodes isolées, réaction à type réticulé, réaction à type insulaire, ont pu être reproduites par l'expérimentation.

L'expérimentation nous avait également permis de suivre la transformation de l'endothélium intralobulaire en tissu conjonctif adulte. Cette dernière constatation nous a été impossible sur les pièces d'autopsie, car les processus cirrhotiques sont en général trop anciens pour permettre de rétablir les premiers stades de l'évolution endothéliale.

Cependant, sur une pièce de cirrhose mixte (service du professeur Dieulafoy), on pouvait voir, malgré une cirrhose à petits grains, des cellules parenchymateuses relativement saines et séparées les unes des autres par de longues cellules chargées d'enclaves, qui semblaient bien être des cellules de Kupffer.

Enfin nous avons signalé à plusieurs reprises la dissociation qui existait entre les lésions de l'espace de Kiernan et les lésions du tissu interstitiel du lobule. Lorsque ces deux lésions coexistent, le plus souvent les lésions de l'espace de Kiernan sont constituées par du tissu conjonctif adulte, celles du lobule par du tissu conjonctif jeune. Lorsque ces deux processus sont très développés, il arrive que ces deux lésions convergent et que les lésions intralobulaires semblent se continuer avec celles de l'espace porte. Toutefois les cas sont très variables, car le début des lésions intralobulaires est très irrégulier et peut se faire soit au centre, soit à la périphérie du lobule.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Chez les vertébrés inférieurs et chez l'embryon, aux premiers stades du développement, l'endothélium des capillaires veineux du foie est représenté uniquement par une lame syncytiale indivise.

Lorsque l'endothélium entre en activité, il se répartit tout d'abord en cellules plus ou moins bien délimitées; c'est à cet état qu'on le rencontre dans le foie des vertébrés plus élevés en organisation (Poissons osseux, Batraciens anoures, etc.), et dans les capillaires de circulation du foie de l'embryon humain (32 millimètres).

Durant la vie embryonnaire, une partie de l'endothélium vasculaire prolifère, ses cellules s'anastomosent en réseau pour constituer un stroma réticulé; ce sont les *capillaires globulo-formateurs*, les

Ilots de multiplication des globules. Plus tard, cet appareil entre en régression, les cellules du stroma se séparent, reprennent leur individualité, offrant de nombreuses figures de macrophagie; les capillaires de multiplication se transforment ainsi en capillaires de circulation. Peu de temps après la naissance, ilots globulo-formateurs et chambres d'incubation ont totalement disparu.

Peu de temps après la naissance, l'endothélium est donc revenu à son état primitif de lame syncytiale, et il semble que cette lame syncytiale représente à elle seule l'appareil mésenchymateux du lobule; la minceur, la simplicité histologique de ce capillaire veineux favorise les échanges entre le sang et la cellule hépatique.

L'endothélium hépatique est caractérisé par sa triple fonction, *macrophagique*, *bactériopexique* et *granulopexique*; nous avons utilisé cette dernière, pour étudier les modifications de l'endothélium vasculaire, dans différentes conditions expérimentales; notre méthode repose sur les deux faits suivants.

1° Lorsque l'on injecte dans la veine de l'oreille du lapin un centimètre cube d'une solution de collargol à 1 p. 100, une demi-heure après l'injection, les granulations de collargol se retrouvent électivement dans l'endothélium des capillaires veineux.

2° Lorsque, pour suivre la réaction de l'endothélium, on pratique tous les deux ou trois jours une injection à 1 centimètre cube de collargol au centième, l'endothélium n'éprouve de ce fait aucune modification. Cette pratique est nécessaire, car au bout de cinq jours l'imprégnation de la cellule de Kupffer a presque totalement disparu.

Grâce à cette technique, il nous a été possible de suivre les évolutions diverses de la lame endothéliale.

Une première série d'expériences, avec l'éthérobacilline et la tuberculine de Borrel a montré l'évolution de la cellule de Kupffer, vers la cellule géante (v. fig. 14 bis). La lame syncytiale qui constitue l'endothélium vasculaire, se condense en cellules, qui répondent à l'état typique de la cellule de Kupffer (élément allongé, adhérent à la travée, chargé d'enclaves). Ces éléments s'épaississent, s'arrondissent, deviennent de plus en plus volumineux; cette évolution atteint un certain nombre de cellules endothéliales voisines; ces

cellules se fusionnent en plasmodes, plus ou moins arrondies, qui finissent par revêtir l'aspect classique de la cellule géante. Tous ces processus peuvent être facilement suivis sur les coupes, et l'on assiste à ce cycle curieux d'un syncytium (endothélium vasculaire) qui se différencie tout d'abord des cellules isolées (cellules de Kupffer) pour revenir ensuite à l'état plasmodial (cellule géante).

Ces plasmodes, jusqu'à présent, étaient nettement intravasculaires, comme des cellules de Kupffer typiques : elles arrivent dans certains cas à se réunir en îlots, qui étouffent les travées du parenchyme interposées entre elles ; cette prolifération finit par aboutir à une formation nodulaire (tuberculine, cultures homogènes de bacilles tuberculeux). Les acides gras provoquaient la formation de cellules géantes, analogues, qui se trouvaient au milieu de nappes conjonctives jeunes ; les nappes conjonctives renfermaient tous les types évolutifs de ces plasmodes, elles renfermaient encore des cellules fusiformes, également imprégnées, qui se continuaient en dehors de la travée, avec un réticulum intralobulaire, formé par l'anastomose de cellules de Kupffer d'aspect rameux.

L'adrénaline, administrée par voie portale, a provoqué la formation de tissu conjonctif intralobulaire dont le point de départ endothélial était nettement démontré et par l'imprégnation de ses éléments, et par les nombreuses formes de passage, entre les cellules endothéliales typiques et les fibroblastes.

La toxine pyocyanique a pu, suivant les doses injectées, déterminer l'apparition de plasmodes arrondies, de cellules, rameuses et anastomosées, disloquant les travées hépatiques, de tissu conjonctif intralobulaire, colorable par le van Gieson, et dont les cellules et la matière collagène s'imprègnent de collargol.

La toxine diphtérique ne déterminait, chez le lapin normal, peu ou point de réaction endothéliale ; au contraire, chez des animaux naturellement immunisés (Cheval), et chez des lapins artificiellement immunisés par le sérum antidiphtérique, l'endothélium vasculaire du foie entraînait en réaction. En somme, dans les différentes conditions expérimentales, l'endothélium vasculaire du foie, qui représente l'état le moins différencié du mésenchyme, est susceptible de réaliser les différents types évolutifs du tissu mésenchy-

mateux : le macrophage et la cellule géante, le tissu réticulé et le tissu conjonctif.

Les données de la pathologie coïncident assez bien avec celles de l'expérimentation.

Un certain nombre de processus subaigus se traduisent par de la « capillarite », de la « sclérose endothéliale » du lobule. Le lobule est fragmenté en petits blocs cellulaires, par un réticulum dont beaucoup d'éléments sont chargés d'enclaves, et présentent des figures de macrophagie; en parcourant les coupes, il est facile de suivre la genèse de ce réticulum. L'endothélium, d'abord indivis, se condense en cellules, en continuité les unes avec les autres. Ces cellules se détachent des travées hépatiques, prolifèrent, s'anastomosent d'une paroi à l'autre au vaisseau, et finissent par former un feutrage plus ou moins épais, qui étouffe dans ses mailles de petits îlots de cellules hépatiques. Tous ces stades ont pu être parfaitement suivis, et la présence d'enclaves dans ces cellules facilite singulièrement la tâche.

Chez le fœtus, l'endothélium ne peut être que difficilement séparé du tissu myéloïde intrahépatique; les réactions sont complexes, intéressant à la fois, et à des degrés différents, le réticulum, le myélocyte, et l'hématie nucléée; cette dernière joue souvent un rôle prépondérant qui se traduit par de la prolifération, des karyokinèses actives, des figures de bourgeonnement ou noyau. L'appareil myéloïde est, chez le fœtus, en état de transformation continu; il faut donc avoir soin de toujours comparer le fœtus soupçonné pathologique, avec un fœtus normal de même âge.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ARNSTEIN. — Bemerkung über die Melanœmie und Melanose, *Virch. Arch.*, 1874, p. 494.
- ASCH. — *Über die Ablagerung von Pigment und Fett in den Sternzellen*, Inaug. Dissert., Bonn, 1884.
- BAR. — *Leçons de Clinique obstétricale*, 1907, p. 39.
- BERKLEY. — Study on the histology of the liver : Perivascular cells of the rabbits liver, *Anat. Anzeiger*, 1893, p. 788.
- BIELSCHOWSKY. — *Neural. Centralblatt*, 1904, p. 387.
- C. BIONDI. — Experim. Untersuch. über die Ablagerung von eisenhalt. Pigment in den Organen infolge von Hæmatolyse, *Zieglers Beiträge zur path. Anat.*, t. 18, p. 174, 1895.
- BRACHET. — Recherches sur le développement du pancréas et du foie, Sélaciens, Reptiles, Mammifères, *Journal d'anatomie*, 1896, nov.-déc., p. 620.
- BROWICZ. — Ueber die intravasculäre Zellen in den Blut-Kapilären der Leber Acini, *Arch. für Anat.*, B^d 55, p. 420, 1900.
- Bemerk. zum Aufsatz Heinz « Über Phagocytose der Lebergefäß endothelium », *Arch. für mik. Anat.*, 1902, t. 60, p. 177.
- CAMUS et PAGNIEZ. — Recherches sur les acides gras. Lésions expérim., *Soc. Biol.*, 1905, p. 386.
- Propriétés acido-résistantes des acides gras, *même vol.*, p. 701.
- Propriétés acido-résistantes et acides gras ou bacille de Koch. *même volume*, p. 703.
- CHARRIN. — *Traité path. Bouchard*. — *Soc. biol.*, 13 mai et 16 sept. 1893.
- CLAUDE. — *Lésions du foie et des reins déterminées par certaines toxines*, Th. Doct., 1897.
- E. COHN. — Die v. Kupffer Sternzellen. der Säugethierleber und ihre Darstellung, *Zieglers Beiträge*, 1904, t. 36, p. 452.
- CORNIL. — *Journal des connaissances médicales*, 2 février 1888. — *Soc. Biol.*, 12 mai 1888.
- COURCOUX et RIBADEAU-DUMAS. — Des lésions créées dans le foie par l'éthéro- et la chloroformobacilline, *Soc. Anat.*, juillet 1904.
- COUSIN. — Notes biologiques sur l'endothélium vasculaire, *Soc. biol.*, 1898.
- DASTRE. — *Dictionnaire Richet*, 1904, t. VI, p. 788.
- DISSE. — Ueber die Lymphbahnen in Säugethierleber, *Arch. für mikrosk. Anat.*, 1890, t. 36, p. 203.
- DOMINICI. — *Le sang, le tissu conjonctif et les organes hématopoïétiques*, 1908.
- EWALD et KUHNE. — Die Verdauung als histol. Methode, *Verhandlung für Naturg. med. Vereins Heidelberg*, t. I, 1877, p. 451.
- FRANÇAIS (Henri). — *L'apepsie*, Thèse 1906.
- FRENKEL (M.). — *Du tissu conjonctif dans le lobule hépatique de certains Mammifères*.
- GASTOU. — *Le foie infectieux*, Th. Paris, 1892.
- GÉRAUDEL (Em.). — Notes sur les lymphatiques du foie, *Soc. Anat.*, 1^{er} février 1907, p. 159.
- Le parenchyme hépatique et les voies biliaires sont deux formations génétiquement indépendantes, *Journal d'Anatomie*, juillet-août 1907, p. 440.
- GILBERT et CARNOT. — *Les fonctions du foie*, 1901.
- Endothéliolite graisseuse toxique; sur une lésion exclusive des cellules endothéliales du foie par la cocaïne, *Soc. Biol.*, 6 déc. 1902.

- GILBERT et CLAUDE. — Les divers types de tuberculose hépatique suivant la voie d'apport du bacille. *Congrès 1900, pathologie générale et expérimentale*, p. 180.
- Recherches expérimentales sur la tuberculose des voies biliaires, *Soc. Biol.*, 21 déc. 1895, p. 841.
- GILBERT et GIRODE. — Histogénèse du tubercule hépatique expérimental, *Congrès de la tuberculose*, 1892, p. 617.
- GILBERT et JOMIER. — Contribution à l'étude de la fonction adipopexique du foie, *Soc. Biol.*, 19 nov. 1904, p. 426.
- Sur la teneur du foie en graisse pendant l'inanition de courte durée, *Soc. Biol.*, 26 nov. 1904, p. 494.
- Sur la présence et l'arrêt mécanique des graisses coalescentes dans la lumière des capillaires sanguins, *même séance*, p. 491.
- Sur la teneur du foie en graisse suivant les régimes, *Soc. Biol.*, 24 déc. 1904, p. 620.
- GILBERT et LION. — Tuberculose expérimentale du foie, *Soc. Biol.*, 3 nov. 1888, p. 727.
- GOMPEL et VICTOR HENRY. — Passage de l'argent dans le sang et dans les tissus après injection d'argent colloïdal, *Soc. Biol.*, 10 novembre 1906, t. 2, p. 388.
- Passage de l'argent colloïdal dans la bile, l'urine et le suc pancréatique; absence dans le liquide céphalo-rachidien, *Soc. Biol.*, 24 nov. 1906, t. 2, p. 488.
- HANOT et GILBERT. — *Études sur les maladies du foie*.
- HEINZ. — Ueber Phagocytose der Lebergefäßepithel, *Arch. für mik. Anat.*, 258, p. 576, 1901.
- HOFFMANN et LANGERHANS. — Ueber den Verbleib des in der circulation eingeführten Cinaber, *Virch. Arch.*, 248, p. 303, 1869.
- HOFFMANN et RECKLINGHAUSEN. — *Virch. Arch.*, 1867, vol. 1, p. 234.
- JOMIER. — *Contribution à l'étude du foie digestif*, Th. Paris, 1904.
- ROBERT. — *Arbeiten des Pharmacol. Instituts zu Dorpat*, t. IX, p. 11, 1891.
- KOECKEL. — Beiträge zur Histologie der miliaren Tuberkulose, *Virch. Archiv*, 1896.
- KOSTANECKI. — Die embryonale Leber und ihre Beziehung zur Blutbildung, *Anat. Hefte*, 1891.
- KRAWKOW. — Contribut. à l'étiologie des cirrhoses du foie, *Vratch*, 12 oct. 1895, p. 1144.
- *Arch. méd. expér.*, janvier 1896.
- KUPFFER. — Über die Sternzellen in der Leber (Briefl. Mitheil.) an Prof. Waldeyer, *Archiv für mik. Anat.*, t. XII, p. 353, 1876.
- Über Nachweis der Gallenkapillär und spezifischer Fasern in den Leberläppchen, *Sitz. bericht. der Gesellschaft. für Morph. und Physiol. in München*, 1885, t. 5, p. 82.
- Ueber die sogenannten Sternzellen in der Säugethierleber, *Arch. für mikr. Anat.*, 1899, t. 54, n° 254.
- LACAPÈRE. — *Le Macrophage*, Th. doct., 1902.
- LINDEMANN. — Beitrag zur Haemosiderinrektion der Leber, *Centralblatt für Allg. path. und pathol. Anat.*, t. VI, n° 12, 1897.
- LOEWIT. — Beitrag zur Lehre von Ikterus, *Ziegl. Beitr. zur Path. Anat.* t. IV, p. 225.
- MALL. — Reticulated tissue and his relation to the connective tissue fibrill, *John Hopkins hospital*, Baltimore, 1896, t. I, p. 171.
- A study of the unity of the liver, *Amer. Journal of Anat.*, vol. V, n° 3, g. 1906.
- MARTIN ET LEDOUX LEBARD. — *Comptes rendus Soc. biol.*, 2 avril 1888.
- S. MAYER. — Bemerkung über die sogenannten Sternzellen der Leber und die Structur der capillare Blutgefässe, *Anat. Anzeiger*, 1899, p. 180.
- MENETRIER ET RUBENS-DUVAL. — Lésions histologiques du foie dans un cas d'ictère syphilitique du nouveau-né, *Arch. Méd. exp.*, janv. 1907, p. 108.
- METCHNIKOFF. — *Pathologie comparée de l'inflammation*, p. 167.

- CH. SEDWIGHT MINOT. — On the inter to unrecognized form of the blood circulation, *Proceeding of the Boston, Soc. of Natural History*, 1891.
- MOREL. — *Contribution à l'étude de la diphtérie*, th. Paris, 1891.
- NATHAN. — La cellule de Kupffer et ses modifications dans certaines conditions expérimentales, *S. Biol.*, 19 octobre 1907, p. 326.
- La cellule de Kupffer et son évolution vers la cellule géante, *Presse médicale*, 24 novembre 1907.
- NATTAN LARRIER. — Réactions du foie du Cobaye nouveau-né sous l'influence des infections maternelles, *Soc. biol.*, 9 nov. 1900.
- *Les premiers stades de l'hérédité pathologique maternelle (Recherches histologiques)*, th. Paris, 1901.
- OPPEL. — Tissu interstitiel du foie (Note bibliographique), *Anat. Hefte*, 1903, p. 286.
- *Traité pratique histologique*.
- PARMENTIER. — *Le foie cardiaque*, th. Paris, 1892.
- A. PETTIT. — Note sur le foie de l'Alligator Lucius, *Soc. Biol.*, 1904, 20 fév., p. 298.
- PILLIET. — Th. Doct., 1891.
- PLATEN. — Zur Fett Degeneration der Leber, *Virchow's Archiv*, t. 74, p. 268.
- PONFICK. — Studien über dem Schicksale körniger Farbstoffe un Organismos, *Virch. Archiv*, t. 48, 1869.
- PRENANT. — *Traité d'Embryologie*, t. II.
- RANVIER. — Le système vasculaire, *Journal de Micrographie*, 1892, t. 46, p. 189.
- RENAUT. — *Traité d'histologie pratique*.
- ROTHER. — *Ueber Sternzellen in der Leber*, Inaug. Diss. Munich, 1882.
- RUTIMEYER. — Ueber den Durchtritt suspendierter Partikeln aus dem Blute ins Gefäss system. *Arch. für. Experim. pathol. und Pharmakol.*, 1881, t. 14, p. 393.
- SEIBEL. — *Étude de quelques cas de diabète*, Th. Paris, 1905.
- SHORE. — Notes of the Origine of the liver, *J. of anatomy and physiology*, 1891, p. 166.
- SHORE ET JONES. — On the structure of the Vertebrate liver, *J. of physiol.*, 1889, t. 10, p. 408.
- S. SERGENT. — *Tubercules et cavernes biliaires*, th. 1895.
- SIEBEL. — Ueber das Schicksal der Fremdkörper in der Blutbahn, *Virch. Arch.*, 1886, t. 104, p. 514.
- SOULIÉ. — In *Traité d'Anatomie de Poirier*, t. 4.
- TEISSIER ET GUINARD. — Foie infectieux par infections veineuses de toxines microbiennes, *Lyon Méd.*, 8 sept. 1895.
- R. THOME. — Endothelials Phagocyten, *Arch. für mikr. Anat.*, 1898, t. 52, p. 820.
- TOLD ET ZUCKERKANDL. — Ueber die Form und Textur-veränderungen der menschlichen Leber während des Wachstums, *Sitz. der Könige. Akademie des Wissenschaften*, 1891, t. 72, abth. III.
- TOUTON. — *Virch. Arch.*, 1866, t. 104, p. 381.
- VAN DER STRICHT. — Nouvelles recherches sur la genèse des globules rouges et des globules blancs du sang, *Arch. biol.*, t. 12, 2^e fasc. 1892.
- WERIGO. — Dével. du charbon chez le lapin, *Annales Institut Pasteur*, janv. 1894, p. 1.
- Les globules blancs défenseurs de l'organisme, *Annales Institut Pasteur*, 1892, p. 478.
- WYSSKOWITCH. — *Zeitschrift für Hygien*, 1886, p. 1.

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen :

D. LANDOUZY.

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris :

L. LIARD.

Le Président de thèse :

DIEULAFOY.

